МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ТАРГИН®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002880-220716
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-002880

Торговое наименование: Таргин®

Группировочное наименование: Налоксон+Оксикодон

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Одна таблетка содержит:

Активные вещества: Налоксона гидрохлорида дигидрат (в пересчете на налоксона гидрохлорид) - 2,73; 5,45; 10,90; 21,80 мг (2,50; 5,00; 10,00; 20,00 мг).

Оксикодона гидрохлорид (в пересчете на оксикодона гидрохлорид б/в) - 5,25; 10,50; 21,00; 42,00 мг (5,00; 10,00; 20,00; 40,00 мг).

Вспомогательные вещества: гипролоза – 5,00; 0; 0 или 0 мг, повидон (К 30) – 0; 5,00; 7,25 или 14,50 мг, этилцеллюлоза (N45) – 20,00; 10,00; 12,00 или 24,00 мг, спирт стеариловый – 25,00; 25,00; 29,50 или 59,00 мг, лактозы моногидрат – 71,75; 64,25; 54,50 или 109,00 мг, тальк – 2,50; 2,50; 2,50 или 5,00 мг, стеарат магния – 1,25; 1,25; 1,25 или 2,50 мг; *состав оболочки:* Опадрай II синий 85F30569 – 4,00 мг или Опадрай II белый 85F18422 – 3,72 мг или Опадрай II розовый 85F24151 – 4,17 мг или Опадрай II желтый 85F32109 – 8,33 мг*, тальк – 0,13; 0,12; 0,14 или 0,28 мг.

*Опадрай II синий / Опадрай II белый / Опадрай II розовый / Опадрай II желтый: поливиниловый спирт частично гидролизованный 1,60/1,49/1,67/3,34 мг, титана диоксид (Е171) 1,00/0,93/1,04/1,80 мг, макрогол 3350 0,81/0,75/0,84/1,68 мг, тальк 0,59/0,55/0,61/1,23 мг, бриллиантовый голубой (Е133) 0,004/0/0/0 мг, оксид железа красный (Е172) 0/0/0,01/0 мг, оксид железа желтый (Е172) 0/0/0/0,28 мг.

Описание:

Таблетки 2,5 мг + 5 мг

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «OXN» на другой стороне.

На изломе белого цвета.

Таблетки 5 мг + 10 мг

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «OXN» на другой стороне.

На изломе белого цвета.

Таблетки 10 мг + 20 мг:

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «20» на одной стороне и «OXN» на другой стороне.

На изломе белого цвета.

Таблетки 20 мг + 40 мг

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «40» на одной стороне и «OXN» на другой стороне.

На изломе белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Анальгезирующее наркотическое средство. Опиоидных рецепторов агонист-антагонист.

КОД АТХ: N02AA55

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Налоксон и оксикодон обладают сродством к κ- (каппа-), μ- (мю-) и δ- (дельта-) опиоидным рецепторам в головном и спинном мозге, периферических органах (например, кишечнике). Оксикодон выполняет функцию агониста опиоидных рецепторов и действует как обезболивающее, путем связывания с эндогенными опиоидными рецепторами в центральной нервной системе (ЦНС). Налоксон, напротив, полный антагонист, действующий на все типы опиоидных рецепторов.

Из-за выраженного пресистемного метаболизма (эффекта первого прохождения), биодоступность налоксона при приеме внутрь составляет менее 3 %, поэтому клинически значимое системное действие маловероятно. Благодаря локальному конкурентному антагонизму в отношении эффекта оксикодона на опиоидные рецепторы в кишечнике, налоксон уменьшает выраженность нарушений функций кишечника, типичных при лечении опиоидами.

В 12-недельном двойном слепом исследовании в параллельных группах с участием 322 пациентов с опиоид-индуцированным запором у пациентов, получавших комбинацию оксикодона гидрохлорид–налоксона гидрохлорид, в среднем возникало одно дополнительное полное спонтанное (без слабительных) движение кишечника за последнюю неделю терапии по сравнению с пациентами, которые продолжили применение аналогичных доз оксикодона гидрохлорида в таблетках с пролонгированным высвобождением ($p < 0,0001$). Применение слабительных в первые четыре недели терапии

было существенно ниже в группе оксикодон–налоксон по сравнению с группой монотерапии оксикодоном (31 и 55 %:соответственно, p <0,0001). Аналогичные результаты получены в исследовании у 265 неонкологических пациентов, применявших оксикодона гидрохлорид/налоксона гидрохлорид в дозах от 60 мг/30 мг до 80 мг/40 мг в сравнении с аналогичным диапазоном доз оксикодона гидрохлорида.

Опиоиды могут оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему или половые железы. Отмечается увеличение сывороточной концентрации пролактина и снижение концентрации кортизола и тестостерона в плазме. Клинические симптомы могут объясняться этими гормональными изменениями.

Результаты доклинических исследований показали разнонаправленное воздействие природных опиоидов на компоненты иммунной системы. Клиническая значимость этих наблюдений не установлена. Неизвестно, оказывает ли оксикодон, полусинтетический опиоид, влияние на иммунную систему, аналогичное природным опиоидам.

Опиоиды могут вызывать спазм сфинктера Одди.

Фармакокинетика

Оксикодона гидрохлорид

Всасывание

После приема внутрь оксикодон проявляет высокую абсолютную биодоступность, которая достигает 87 %.

Распределение

После всасывания оксикодон распределяется по всему организму. Около 45 % связывается с белками плазмы. Оксикодон проникает через плаценту и обнаруживается в грудном молоке.

Метаболизм

Оксикодон метаболизируется в кишечнике и печени с образованием нороксикодона, оксиморфона и различных метаболитов в виде глюкуронидов. В образовании нороксикодона, оксиморфона и нороксиморфона участвуют изоферменты системы цитохрома P450. Хинидин уменьшает образование оксиморфона у человека без существенного влияния на фармакодинамические эффекты оксикодона. Вклад метаболитов в общий фармакодинамический эффект незначителен.

Выведение

Оксикодон и его метаболиты выводятся почками и кишечником.

Налоксона гидрохлорид

Всасывание

При приеме внутрь налоксон имеет очень низкую системную биодоступность – менее 3 %.

Распределение

Налоксон проникает через плацентарный барьер. Неизвестно, проникает ли налоксон в грудное молоко.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени и выводится почками. Основными метаболитами являются налоксона глюкуронид, 6β-налоксол и его глюкуронид.

Комбинация оксикодона гидрохлорид/налоксона гидрохлорид (Таргин®)

Фармакокинетические свойства оксикодона, входящего в состав препарата Таргин®, соответствуют свойствам оксикодона в лекарственной форме таблетки пролонгированного высвобождения, принимаемого вместе с таблетками налоксона пролонгированного высвобождения.

Все дозировки препарата Таргин® взаимозаменяемы.

После приема препарата Таргин® внутрь в максимальной дозе здоровыми добровольцами концентрация налоксона в плазме настолько низка, что провести фармакокинетический его анализ не представляется возможным. Поэтому, в качестве суррогатного маркера использовали налоксон-3-глюкуронид, поскольку его концентрация в плазме достаточна для измерений.

В целом, при приеме пищи с высоким содержанием жира по сравнению с приемом натощак, биодоступность и максимальная концентрация оксикодона в плазме (C_{max}) возрастают в среднем на 16 и 30 %, соответственно. Тем не менее, таблетки Таргин® можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Результаты *in vitro* исследований метаболизма показали, что развитие клинически значимых взаимодействий с компонентами препарата маловероятно.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пожилые пациенты

Оксикодон

У пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми добровольцами наблюдалось увеличение значения площади под кривой « концентрация–время» (AUC_τ) оксикодона в среднем до 118 %. C_{max} оксикодона возросла в среднем до 114%. Минимальная концентрация (C_{min}) оксикодона увеличилась в среднем до 128 %.

Налоксон

У пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми добровольцами наблюдалось увеличение значения AUC_{τ} налоксона в среднем до 182 %. C_{max} налоксона возросла в среднем до 173 %. C_{min} налоксона увеличилась в среднем до 317 %.

Налоксон-3-глюкуронид

У пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми добровольцами наблюдалось увеличение значения AUC_{τ} налоксон-3-глюкуронида в среднем до 128 %. C_{max} налоксон-3-глюкуронида возросла в среднем до 127 %. C_{min} оксикодона увеличилась в среднем до 125 %.

Пациенты с нарушением функции печени

Оксикодон

У пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалось увеличение значения AUC_{∞} оксикодона в среднем до 143, 319 и 310 % соответственно. C_{max} оксикодона возросла в среднем до 120, 201 и 191 %, а значения $t_{1/2Z}$ повысились в среднем до 108, 176 и 183 % соответственно.

Налоксон

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалось увеличение значения AUC_t налоксона в среднем до 411, 11518 и 10666 % соответственно. C_{max} налоксона возросла в среднем до 193, 5292 и 5252 % соответственно. В связи с недостаточным количеством данных, значения $t_{1/2Z}$ и соответствующие значения AUC_{∞} налоксона не рассчитывались. Поэтому сравнивание биодоступности налоксона основывалось на значениях AUC_t.

Налоксон-3-глюкуронид

У пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалось увеличение значения AUC_{∞} налоксон-3-глюкуронида в среднем до 157, 128 и 125 % соответственно. C_{max} налоксон-3-глюкуронида возросла в среднем до 141, 118 % и уменьшилась — до 98 %, а значения $t_{1/2Z}$ налоксон-3-увеличились в среднем до 117 %, а уменьшилась — до 77 и до 94 % соответственно.

Пациенты с нарушением функции почек

Оксикодон

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалось увеличение значения AUC_{∞} оксикодона в среднем до 153, 166 и 224 % соответственно. C_{max} оксикодона возросла в

среднем до 110, 135 и 167 %, а значения $t_{1/2Z}$ оксикодона увеличились в среднем до 149, 123 и 142 % соответственно.

Налоксон

У пациентов с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалось увеличение значения AUC_t налоксона в среднем до 2850, 3910 и 7612 % соответственно. C_{max} налоксона возросла в среднем до 1076, 858 и 1675 % соответственно. В связи с недостаточным количеством данных, значения $t_{1/2Z}$ и соответствующие значения AUC_∞ налоксона не рассчитывались. Поэтому сравнивание биодоступности налоксона основывалось на значениях AUC_t. На вычисленные значения соотношения могло повлиять отсутствие возможности полностью охарактеризовать профили налоксона в плазме крови у здоровых добровольцев.

Налоксон-3-глюкуронид

У пациентов с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалось увеличение значения AUC_∞ налоксон-3-глюкуронида в среднем до 220, 370 и 525 % соответственно.

C_{max} налоксон-3-глюкуронида возросла в среднем до 148, 202 и 239 % соответственно. Существенных различий в значении $t_{1/2Z}$ налоксон-3-глюкуронида у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами, в среднем, не наблюдалось.

Неправильное применение

Чтобы не нарушать свойства препарата с пролонгированным высвобождением, таблетки следует проглатывать целиком, не разламывая, не разжевывая и не измельчая. При разламывании, разжевывании или измельчении таблетки с пролонгированным высвобождением активные вещества выделяются быстрее, что может привести к абсорбции потенциально смертельной дозы оксикодона (см. раздел «Передозировка»), а также к выраженному повышению системной экспозиции налоксона. Кроме того, после интраназального применения эффективная (антагонистическая) концентрация налоксона в плазме крови будет сохраняться в течение нескольких часов. Оба свойства действуют как защитные в отношении злоупотребления таблетками с пролонгированным высвобождением налоксона/оксикодона. Умышленное парентеральное введение лекарственных препаратов, предназначенных для приема внутрь, может приводить к развитию серьезных нежелательных лекарственных реакций, в том числе, со смертельным исходом. У оксикодон-зависимых крыс внутривенное введение оксикодона

гидрохлорида/налоксона гидрохлорида в соотношении 2:1 приводило к развитию абстинентного синдрома.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Тяжелый болевой синдром у взрослых, требующий применения опиоидных анальгетиков.

В состав препарата входит налоксон, который может уменьшить проявления опиоид-индуцированного запора посредством блокирования действия оксикодона на опиоидные рецепторы кишечника.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Известная гиперчувствительность к налоксону и/или оксикодону или другим компонентам лекарственного препарата;
- Любое клиническое состояние пациента, при котором применение опиоидов противопоказано;
- Угнетение дыхания с гипоксией и/или гиперкапнией;
- Тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- «Легочное» сердце;
- Тяжелая бронхиальная астма;
- Неопиоидная паралитическая кишечная непроходимость;
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести;
- Детский возраст до 18 лет;
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении препарата Таргин® при беременности и в период грудного вскармливания отсутствуют. Ограниченное применение оксикодона у беременных не выявило повышенного риска развития врожденных аномалий. Данных о применении налоксона в период беременности недостаточно. Тем не менее, системная экспозиция налоксона у женщин после приема препарат Таргин® относительно невысока (см. раздел «Фармакокинетика»). Как оксикодон, так и налоксон проникают через плаценту. Исследования комбинации оксикодона и налоксона у животных не проводились. Раздельное изучение токсичности оксикодона и налоксона у животных не обнаружило

тератогенного или эмбриотоксического действия.

При длительном применении оксикодона во время беременности у новорожденного может развиться синдром «отмены». При применении оксикодона во время родов у новорожденного может наблюдаться угнетение дыхания. Применение препарата Таргин® во время беременности возможно, если польза для матери превышает возможные риски для плода и новорожденного.

Период грудного вскармливания

Оксикодон проникает в грудное молоко. Соотношение его концентрации в молоке и плазме составляет 3,4:1, поэтому весьма вероятно, что оксикодон проявит свое действие у ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Данные о проникновении налоксона в грудное молоко отсутствуют. Отмечено, что системная концентрация налоксона после приема препарата Таргин® очень мала (см. раздел «Фармакокинетика»). Не исключен риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, особенно при многократном применении препарата Таргин® кормящей матерью. На время применения препарата Таргин® грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Таргин® на фертильность отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь.

Доза препарата подбирается с учетом интенсивности болевого синдрома и чувствительности пациента. Если не предписано иначе, препарат Таргин® назначается следующим образом:

Взрослые пациенты

Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 10 мг/5 мг оксикодона гидрохлорида/налоксона гидрохлорида, соответственно, каждые 12 ч. Пациентам, которые принимали опиоиды ранее, могут потребоваться более высокие дозы в зависимости от длительности предыдущей терапии.

Препарат Таргин® в дозировке 5 мг/2,5 мг предназначен для подбора дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента.

Максимальная суточная доза препарата Таргин® составляет 160 мг оксикодона гидрохлорида и 80 мг налоксона гидрохлорида. Максимальную суточную дозу следует назначать только тем пациентам, которые уже получали стабильную суточную дозу препарата Таргин® и которым потребовалось ее повышение. При принятии решения об

увеличении дозы препарата особое внимание нужно уделять пациентам с нарушенной функцией почек и печеночной недостаточностью легкой степени тяжести.

После окончания лечения препаратом Таргин® и последующего назначения пациенту другого опиоида возможно нарушение функции ЖКТ.

Для купирования острой боли некоторым пациентам, регулярно принимающим препарат Таргин®, требуется дополнительный быстро действующий анальгетик. Поскольку препарат Таргин® представлен в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением, он не предназначен для лечения острого болевого синдрома. Для купирования острой боли следует назначать быстро действующие анальгетики в дозе, приблизительно равной 1/6 дневной дозы оксикодона гидрохлорида. При необходимости более двух дополнительных приемов быстродействующего анальгетика, рекомендуется рассмотреть возможность повышения дозы препарата Таргин®. Повышение дозы препарата Таргин® должно быть постепенным – каждые 1–2 дня при двукратном приеме доза препарата может быть увеличена на 5 мг/2,5 мг, а при необходимости, и на 10 мг/5 мг оксикодона гидрохлорида/налоксона гидрохлорида, соответственно, до тех пор, пора не будет достигнута стабильная терапевтическая доза. Цель пошагового увеличения дозы — достижение необходимой для каждого пациента дозы препарата при приеме 2 раза в день, которая обеспечит достаточное обезболивание при минимальной потребности в дополнительном быстродействующем анальгетике.

Препарат Таргин® в индивидуально подобранной дозе предназначен для фиксированного двукратного приема в день. В то время как для большинства пациентов фиксированный утренний и вечерний прием препарата (каждые 12 часов) обеспечивает достаточный анальгезирующий эффект, для части пациентов необходим индивидуальный, неравномерный, график приема препарата, построенный с учетом остаточных болевых ощущений. Необходимо, в целом, подобрать **минимальную** эффективную дозу препарата.

При лечении НЕонкологических пациентов терапевтическая доза препарата Таргин®, как правило, не превышает 40 мг/20 мг оксикодона гидрохлорида/налоксона гидрохлорида, однако может потребоваться и более высокая доза.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата Таргин® у детей в возрасте до 18 лет не изучена.

Пожилые пациенты

Так же как и у более молодых взрослых пациентов, доза препарата подбирается с учетом интенсивности боли и индивидуальной чувствительности к препарату.

Пациенты с нарушением функции печени

Результаты клинического исследования показали, что плазменная концентрация оксикодона и налоксона у пациентов с печеночной недостаточностью повышается, причем в этот эффект выражен в большей степени в отношении налоксона (см. раздел «Фармакокинетика»). Клиническая значимость относительно более высокой экспозиции налоксона у пациентов с печеночной недостаточностью не известна. Препарат Таргин® следует применять с осторожностью у пациентов с легкой печеночной недостаточностью. Таргин® противопоказан при печеночной недостаточности средней и тяжелой степени.

Пациенты с нарушением функции почек

Результаты клинического исследования показали, что плазменная концентрация оксикодона и налоксона у пациентов с почечной недостаточностью повышается, причем в этот эффект выражен в большей степени в отношении налоксона (см. раздел «Фармакокинетика»).

Клиническая значимость относительно более высокой экспозиции налоксона у пациентов с почечной недостаточностью не известна. Следует с осторожностью применять препарат Таргин® у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»).

Способ применения

Препарат Таргин® следует принимать утром и вечером, в одно и то же время, в индивидуально подобранной дозе.

Таблетки с пролонгированным высвобождением можно принимать как с пищей, так и без нее с достаточным количеством жидкости. Таблетку следует проглатывать целиком, не разламывая, не разжевывая и не измельчая.

Длительность терапии

Применение препарата Таргин® не должно быть дольше, чем это абсолютно необходимо. Если пациенту требуется длительный курс обезболивающей терапии с учетом вида и тяжести заболевания, следует организовать тщательное и регулярное наблюдение для решения вопроса о необходимости, в целом, и интенсивности планируемого лечения. Если лечение опиоидами более не показано, дозу препарата следует снижать ***постепенно*** (см. раздел «Особые указания»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000), частота неизвестна (не может быть

установлена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакция гиперчувствительности

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: снижение аппетита вплоть до его потери

Нарушения психики

Часто: бессонница

Нечасто: беспокойство, необычные мысли, тревога, замешательство, депрессия, нервозность, снижение либидо

Частота неизвестна: эйфория, галлюцинации, кошмарные сновидения

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль, сонливость

Нечасто: судорожные припадки[1], снижение внимания, нарушение речи, потеря сознания, тремор, сонливость, дисгевзия

Частота неизвестна: парестезии, заторможенность

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: расстройство зрительного восприятия

Нарушения со стороны слуха и лабиринтные нарушения

Часто: вертиго

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: стенокардия[2], ощущение сердцебиения[3]

Редко: зевота

Нарушения со стороны сосудов

Часто: «приливы» крови

Нечасто: снижение артериального давления (АД), повышение АД

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка, насморк, кашель

Редко: тахикардия

Частота неизвестна: угнетение дыхания

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: боль в животе, запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, рвота, тошнота, метеоризм

Нечасто: вздутие живота

Редко: заболевание зубов

Частота неизвестна: отрыжка

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности печеночных ферментов, желчная колика

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Частота неизвестна: нарушение эрекции

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: зуд, сыпь, гипергидроз

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей

Нечасто: спазмы мышц, подергивания мышц, миалгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: императивные позывы на мочеиспускание

Частота неизвестна: задержка мочи

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: астения, повышенная утомляемость

Нечасто: абстинентный синдром, боль в груди, озноб, недомогание, боль, периферические отеки, снижение массы тела, жажда

Редко: повышение массы тела

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

Нечасто: травма вследствие несчастных случаев

[1] – *характерно для пациентов с эпилепсией или с повышенной судорожной активностью*

[2] – *характерно для пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе*

[3] – *характерно для синдрома «отмены»*

Для активного вещества — **оксикодона гидрохлорида** — известно о следующих дополнительных нежелательных лекарственных реакциях:

Благодаря своему фармакологическому действию оксикодон гидрохлорид может вызывать угнетение дыхания, миоз, бронхиальный спазм и спазм гладкой мускулатуры, а также подавлять кашлевой рефлекс.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Редко: простой герпес

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические реакции

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: дегидратация

Редко: повышение аппетита

Нарушения психики

Часто: нарушения настроения и изменения личности, снижение активности, повышение психомоторной активности

Нечасто: ажитация, нарушение восприятия окружающей действительности (например, потеря чувства реальности происходящего), лекарственная зависимость

Частота неизвестна: агрессия

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: снижение внимания, мигрень, повышение АД, непроизвольные подергивания мышц, гипестезия, нарушение координации

Частота неизвестна: гипералгезия

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: миоз

Нарушения со стороны слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: снижение слуха

Нарушения со стороны сосудов

Часто: вазодилатация

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: дисфония

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: икота

Нечасто: дисфагия, кишечная непроходимость, язва слизистой оболочки полости рта, стоматит

Редко: мелена, кровоточивость десен

Частота неизвестна: кариес зубов

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: холестаз

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сухость кожных покровов

Редко: высыпания

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: дизурия

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: гипогонадизм

Частота неизвестна: аменорея

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: отеки, лекарственная толерантность

Частота неизвестна: синдром «отмены» новорожденных

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

Нечасто: травма вследствие несчастных случаев

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы интоксикации

В зависимости от особенностей заболевания пациента, передозировка препарата Таргин® может проявляться симптомами, характерными для передозировки оксикодона (агонист опиоидных рецепторов) или налоксона (антагонист опиоидных рецепторов).

Симптомы острой передозировки оксикодона включают миоз, угнетение дыхания, сонливость, переходящую в ступор, вялость скелетных мышц, брадикардию и артериальную гипотензию. Тяжелые случаи передозировки могут проявляться комой, некардиогенным отеком легких и циркуляторным шоком с вероятностью летального исхода.

Развитие симптомов передозировки *только* налоксоном маловероятно.

Лечение интоксикации

Лечение абстинентного синдрома как следствие передозировки налоксоном должно быть симптоматическим в условиях постоянного медицинского наблюдения.

Клинические симптомы, предполагающие передозировку оксикодоном, могут быть купированы введением антагонистов опиоидных рецепторов (например, внутривенным введением 0,4–2 мг налоксона гидрохлорида). При необходимости, введение можно повторять с 2–3 минутным интервалом. Возможно введение препарата в виде внутривенной инфузии: 2 мг налоксона гидрохлорида добавляют к 500 мл 0,9 %-ного раствора натрия хлорида или 5 %-ного раствора декстрозы (концентрация налоксона 0,004 мг/мл) и вводят со скоростью, соответствующей дозированию препарата при инъекционном введении и клиническому ответу со стороны пациента.

Необходимо учитывать возможность промывания желудка.

Поддерживающая терапия в виде искусственной вентиляции легких, назначения кислорода, сосудосуживающих препаратов и внутривенной инфузии растворов применяется по показаниям, включая циркуляторный шок как следствие передозировки. Остановка сердца или аритмия может потребовать применения массажа сердца и

дефибрилляции. Также следует поддерживать водно-электролитный баланс.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Лекарственные препараты, угнетающие ЦНС (например, алкоголь, другие опиоиды, седативные и снотворные препараты, антидепрессанты, фенотиазины, нейролептики, антигистаминовые и противорвотные препараты), могут усиливать депрессивное действие препарата Таргин® на ЦНС.

Одновременное применение оксикодона с антихолинергическими препаратами или препаратами, обладающими антихолинергической активностью (например, трициклическими антидепрессантами, антигистаминовыми препаратами, антипсихотиками, мышечными релаксантами, противопаркинсоническими препаратами) может сопровождаться усилением антихолинергических нежелательных реакций.

Алкоголь может усиливать фармакодинамические эффекты препарата Таргин®, поэтому следует избегать применения препарата Таргин® одновременно с алкоголем.

У пациентов, одновременно принимающих оксикодон и кумариновые антикоагулянты, отмечались клинически значимые изменения значений международного нормализованного отношения (МНО) в обоих направлениях.

Метаболизм оксикодона происходит преимущественно с вовлечением изофермента системы цитохрома P450 CYP3A4 и, частично, CYP2D6 (см. раздел «Фармакокинетика»). Активность этих метаболических путей может снижаться или повышаться за счет влияния одновременно других применяемых лекарственных препаратов или продуктов питания. Таким образом, доза препарата Таргин® подлежит соответствующей коррекции.

Ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как макролидные антибиотики (кларитромицин, эритромицин, телитромицин), противогрибковые препараты из группы азолов (кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир), циметидин и грейпфрутовый сок могут снижать клиренс оксикодона и приводить к повышению его плазменной концентрации. В этом случае может понадобиться снижение дозы препарата Таргин® и повторный ее подбор.

Индукторы изофермента CYP3A4, такие как рифампицин, карбамазепин, фенитоин и зверобой продырявленный, могут активировать метаболизм и повышать клиренс препарата, следствием чего является снижение концентрации оксикодона в плазме. Следует соблюдать осторожность и, кроме того, в целях надлежащего контроля болевого синдрома может понадобиться дополнительный подбор дозы.

Теоретически, медицинские препарата, ингибиторы изофермента CYP2D6, такие как пароксетин, флуоксетин и хинидин, могут снижать клиренс оксикодона и, соответственно, повышать концентрацию оксикодона в плазме. Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP2D6 оказывало незначительное влияние на элиминацию оксикодона и его фармакодинамические эффекты.

Результаты исследований метаболизма *in vitro* свидетельствуют, что между оксикодоном и налоксоном не следует ожидать клинически значимых взаимодействий. Вероятность клинически значимых взаимодействий между парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой или налтрексоном и комбинацией оксикодона и налоксона в терапевтических концентрациях минимальна.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Наиболее серьезным последствием передозировки опиоидами является угнетение дыхания. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Таргин® пожилым или ослабленным пациентам, пациентам с паралитической кишечной непроходимостью, вызванной опиоидами, при тяжелых нарушениях дыхания, при синдроме ночного апноэ, микседеме, гипотиреозе, болезни Аддисона (надпочечниковой недостаточности), токсическом психозе, алкоголизме и алкогольном делирии, желчнокаменной болезни, гиперплазии предстательной железы, панкреатите, повышении или снижении артериального давления, при наличии в анамнезе ишемической болезни сердца, травме головы (риск повышения внутричерепного давления), эпилепсии или предрасположенности к судорогам, или пациентам, одновременно принимающим ингибиторы моноаминоксидазы (МАО).

Препарат назначают с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью и печеночной недостаточностью легкой степени тяжести. За пациентами с тяжелой почечной недостаточностью следует установить тщательное медицинское наблюдение.

Диарея может рассматриваться как ожидаемая нежелательная реакция налоксона.

Перевод пациентов, длительно принимавших опиоиды, на препарат Таргин® может вызвать абстинентный синдром или диарею в начале лечения. Таким пациентам следует уделить особое внимание.

Препарат Таргин® не предназначен для лечения симптомов «отмены».

За время длительного приема препарата у пациента может развиться резистентность, в связи с чем, для поддержания анальгезирующего эффекта потребуются более высокие дозы препарата Таргин®. Продолжительное применение препарата Таргин® может

вызывать физическую зависимость. При внезапном прекращении терапии может развиваться абстинентный синдром. Если необходимость терапии препаратом Таргин® закончилась, во избежание развития абстинентного синдрома дозу рекомендуется снижать постепенно.

Существует опасность развития психологической зависимости (аддикции) от опиоидных анальгетиков, включая препарат Таргин®. Поэтому, препарат Таргин® должен применяться крайне осторожно у пациентов с алкогольной или лекарственной зависимостью в анамнезе.

Профиль развития лекарственной зависимости к оксикодону аналогичен другим мощным агонистам опиоидных рецепторов. Пациенты, которые на фоне приема препарата отмечают сонливость и/или эпизоды неожиданных приступов сна должны воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами. Помимо этого, необходимо рассмотреть возможность снижения дозы препарата или прекращения терапии. Учитывая возможность аддитивного эффекта препарат Таргин® должен с осторожностью применяться у пациентов, принимающих другие седативные препараты (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами».использо

Необходимо избегать одновременного употребления алкоголя, так как возможно усиление нежелательных реакций препарата Таргин®.

Клинический опыт применения препарата Таргин® у пациентов с осложнениями злокачественных опухолей в виде перитонеального карциноматоза или с синдромом частичной окклюзии при распространенных опухолях желудочно-кишечного тракта или области малого таза отсутствует, поэтому этим пациентам назначать препарат не рекомендуется.

Препарат Таргин® не рекомендуется применять перед операцией или в течение первых 12–24 ч после операции. Последующее применение препарата возможно после тщательной оценки отношения пользы и рисков для каждого пациента с учетом вида и объема проведенного оперативного вмешательства, вида анестезии, других одновременно принимаемых препаратов и общего состояния пациента.

Любое злоупотребление препаратом Таргин® пациентами с лекарственной зависимостью крайне нежелательно.

У пациентов с опиоидной зависимостью (парентеральный, интраназальный и пероральный путь введения), таких как героин, морфин или метадон, препарат Таргин® будет вызывать абстинентный синдром, обусловленный антагонистом опиоидных

рецепторов — налоксоном, или усиливать уже существующие симптомы абстиненции (см. раздел «Передозировка»).

Препарат Таргин® представляет собой двойную полимерную матрицу, предназначенную исключительно для приема внутрь. Парентеральное введение пациентами с наркотической зависимостью компонентов препарата (особенно, талька) может приводить к развитию локального некроза ткани и гранулематоза легких или других серьезных, смертельных нежелательных реакций.

Пустая матрица, обеспечивающая длительное высвобождение активного вещества из таблетки, может быть обнаружена в стуле пациента.

На фоне применения препарата Таргин® результаты допинг-контроля могут быть положительными. Прием препарата Таргин® в качестве допинга может быть вредным для здоровья.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Таргин® может повлиять на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. В особенности, это вероятно в начале терапии препаратом Таргин®, после увеличения дозы или после перехода на прием других препаратов, а также при одновременном применении с другими препаратами, угнетающими активность ЦНС.

Необходима обязательная предварительная консультация с лечащим врачом перед управлением транспортными средствами или работой с другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 20 мг, 20 мг + 40 мг.

По 10 таблеток в Алюминий/ПВХ блистер, по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Относится к списку II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Мундифарма Гес.м.б.Х, Австрия

Mundipharma Ges. m.b.H., Austria

А-1070, Вена, Апологассе 16-18, Австрия.

Apollogasse 16-18, A-1070 Vienna, Austria

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

Бард Фармасьютикалс ЛТД., Великобритания

Bard Pharmaceuticals Limited, United Kingdom

Кембридж Сайенс Парк, Милтон Роуд, Кембридж CB4 0GW, Великобритания

Cambrige, Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0GW, United Kingdom

Первичная, вторичная упаковка, выпускающий контроль качества:

Бард Фармасьютикалс ЛТД., Великобритания

Bard Pharmaceuticals Limited, United Kingdom

Кембридж Сайенс Парк, Милтон Роуд, Кембридж CB4 0GW, Великобритания

Cambrige, Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0GW, United Kingdom

или

Мундифарма ГмбХ, Германия

Mundipharma G.m.b.H, Germany

Mundipharmastrasse 2, 65549, Limburg/Lahn, Germany

Мундифармаштрассе 2, 65549 Лимбург/Лан, Германия

или

ФГУП “Московский эндокринный завод”

109052 Россия, г. Москва, Новохохловская 25

Направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу:

Представительство компании с ограниченной ответственностью «Мундифарма Гезельшафт м.б.Х.» (Австрия) в России.

125047, Москва, ул. Лесная, д.9

тел/факс +7 (495) 642 80 81

Представитель компании  Сизонов А.А.