

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТАРГИН 5 mg/2,5 mg таблетки с удължено освобождаване
TARGIN 5 mg/2,5 mg prolonged-release tablets

ТАРГИН 10 mg/5 mg таблетки с удължено освобождаване
TARGIN 10 mg/5 mg prolonged-release tablets

ТАРГИН 20 mg/10 mg таблетки с удължено освобождаване
TARGIN 20 mg/10 mg prolonged-release tablets

ТАРГИН 40 mg/20 mg таблетки с удължено освобождаване
TARGIN 40 mg/20 mg prolonged-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	201100007/08/09/10
Разрешение №	11-25403-6 28-08-2011
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ТАРГИН 5 mg/2,5 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 5 mg оксикодонов хидрохлорид (oxycodone hydrochloride), еквивалентен на 4,5 mg оксикодон.

2,73 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат, еквивалентен на 2,5 mg налоксонов хидрохлорид и 2,25 mg налоксон.

ТАРГИН 10 mg/5 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 10 mg оксикодонов хидрохлорид, еквивалентен на 9,0 mg оксикодон.

5,45 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат, еквивалентен на 5,0 mg налоксонов хидрохлорид и 4,5 mg налоксон.

ТАРГИН 20 mg/10 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 20 mg оксикодонов хидрохлорид, еквивалентен на 18,0 mg оксикодон.

10,9 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат, еквивалентен на 10,0 mg налоксонов хидрохлорид и 9,0 mg налоксон.

ТАРГИН 40 mg/20 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 40 mg оксикодонов хидрохлорид, еквивалентен на 36,0 mg оксикодон.

21,8 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат, еквивалентен на 20,0 mg налоксонов хидрохлорид и 18,0 mg налоксон.

Помощно вещество с известно действие:

ТАРГИН 5 mg/2,5 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 68,17 mg лактоза, безводна.

ТАРГИН 10 mg/5 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 61,04 mg лактоза, безводна.

ТАРГИН 20 mg/10 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 51,78 mg лактоза, безводна.



ТАРГИН 40 mg/20 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 103,55 mg лактоза, безводна.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

ТАРГИН 5 mg/2,5 mg

Продълговати, сини филмирани таблетки, с надпис "OXN" на едната страна и „5" от другата.

ТАРГИН 10 mg/5 mg

Продълговати, бели филмирани таблетки, с надпис "OXN" на едната страна и „10" от другата.

ТАРГИН 20 mg/10 mg

Продълговати, розови филмирани таблетки, с надпис "OXN" на едната страна и „20" от другата.

ТАРГИН 40 mg/20 mg

Продълговати, жълти филмирани таблетки, с надпис "OXN" на едната страна и „40" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на силна болка, която може да бъде повлияна в достатъчна степен единствено от наркотични аналгетици.

Наркотичният антагонист налоксон е добавен да противодейства на предизвиканата от наркотичните вещества констипация посредством локално блокиране действието на оксикодон върху наркотичните рецептори в червата.

ТАРГИН е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Аналгетичният ефект на ТАРГИН е еквивалентен на този на формите с удължено освобождаване на оксикодонов хидрохлорид.

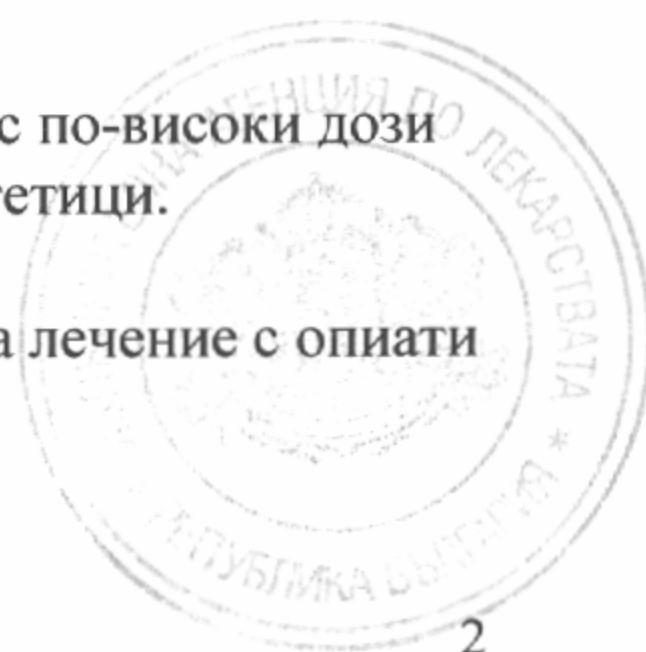
Дозировката трябва да се определя в зависимост от силата на болката и индивидуалната чувствителност на пациента. При отсъствие на друго предписание, ТАРГИН се прилага в следната дозировка:

Възрастни

Обичайната начална доза за пациенти, които до момента не са лекувани с опиати е 10 mg/5 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид приложени през 12 часа.

При пациенти, които вече са третирани с опиати, лечението може да започне с по-високи дози ТАРГИН, като се има предвид техния опит от прилагане на наркотични аналгетици.

ТАРГИН 5 mg/2,5 mg е предназначен за титриране на дозата при започване на лечение с опиати и за определяне на индивидуална доза.



Максималната дневна доза на ТАРГИН е 80 mg оксикодонов хидрохлорид и 40 mg налоксонов хидрохлорид. При пациенти, които се нуждаят от по-високи дози ТАРГИН, трябва да се има предвид допълнително използване на оксикодонов хидрохлорид с удължено освобождаване, приложен на същите интервали от време, като се има предвид максималната дневна доза от 400 mg оксикодонов хидрохлорид с удължено освобождаване. В тези случаи, допълнителното използване на оксикодонов хидрохлорид може да влоши благоприятния ефект на налоксонов хидрохлорид по отношение на чревната функция.

Може да се очаква влошаване на чревната функция след като напълно се преустанови лечението с ТАРГИН с последващо преминаване на терапия с друг наркотичен аналгетик.

При някои пациенти, които приемат ТАРГИН по определена схема, е необходимо използване на аналгетици с бързо освобождаване с оглед овладяване на болка извън контрол. ТАРГИН е с удължено освобождаване и по тази причина не е показан за овладяване на остра болка. Дозата за овладяване на болка извън контрол на „спасителния медикамент“ трябва да бъде около една шеста от еквивалентната дневна доза на оксикодонов хидрохлорид. Нуждата от допълнително помощно лечение повече от два пъти дневно обикновено е показател, че дозата на ТАРГИН трябва да се коригира. Дозата трябва да се титрира постепенно на всеки 1-2 дни с 5 mg/2,5 mg два пъти дневно или при необходимост с 10 mg/5 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид до определяне на стабилна дозировка. Целта е определяне на специфична доза за пациента, която при двукратно дневно приложение, позволява адекватно обезболяване и използване на възможно най-малко допълнително помощно обезболяващо лечение, за необходимото време от прилагане на аналгетична терапия.

ТАРГИН се приема в определените дози два пъти дневно по едно и също време. При повечето пациенти е достатъчно прилагане на еднакви дози на лекарствения продукт на всеки 12 часа по фиксирана схема (една и съща доза сутрин и вечер), но при някои пациенти е възможно постигане на по-добър ефект с неравномерно разпределяне на дозите. По принцип, трябва да се избира най-ниската ефективна доза.

За лечение на болка, която не е свързана със злокачествено заболяване, обикновено е достатъчна доза от 40 mg/20 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид, но е възможно да се наложи използване на по-високи дози.

За дози, които не могат да се приложат/не са практични с тази концентрация, се предлагат други концентрации на лекарствения продукт.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ТАРГИН при деца под 18-годишна възраст не е установена. Няма налични данни.

Пациенти в старческа възраст

Както при възрастните в по-млада възраст, така и при пациентите в старческа възраст, дозата трябва да се титрира в зависимост от силата на болката и индивидуалната чувствителност.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Данните от клинично проучване показват, че плазмените концентрации както на оксикодонов хидрохлорид, така и на налоксонов хидрохлорид са повишени при пациенти с увреждане на черния дроб. Концентрациите на налоксон били повишени в по-голяма степен от тези на оксикодон (вж. точка 5.2). Клиничното значение на относително високите стойности на налоксон при пациенти с чернодробно увреждане засега не е известно. ТАРГИН трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4). При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане е противопоказано приложението на ТАРГИН (вж. точка 4.3).



Пациенти с нарушена бъбречна функция

Данните от клинично проучване показват, че плазмените концентрации както на оксикодонов хидрохлорид, така и на налоксонов хидрохлорид са повишени при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Концентрациите на налоксон били повишени в по-голяма степен от тези на оксикодон. Клиничното значение на относително високите стойности на налоксон при пациенти с бъбречно увреждане засега не е известно. ТАРГИН трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За перорално приложение.

ТАРГИН се приема два пъти дневно по установена схема на дозиране.

Таблетките с удължено освобождаване може да се приемат независимо от храненията с достатъчно количество течности. Таблетките ТАРГИН трябва да се приемат цели и да не се дъвчат, чупят или стриват.

Продължителност на приложението

ТАРГИН не трябва да се приема по-дълго от необходимото. При необходимост от провеждане на продължително лечение е необходимо провеждане на внимателно и редовно мониториране в зависимост от вида и тежестта на заболяването, за да се прецени необходимостта от продължаване и интензивността на терапията. В случай, че повече не е показано провеждане на лечение с опиати, е разумно постепенно намаляване на дневната доза (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1,
- Всички случаи, при които е противопоказана употребата на опиати,
- Тежка респираторна депресия с хипоксия и/или хиперкапния,
- Тежка хронична обструктивна белодробна болест,
- Кор пулмонале,
- Тежка бронхиална астма,
- Паралитичен илеус, който не е предизвикан от употреба на опиати,
- Умерено или тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Потискането на дишането представлява най-големия риск при предозиране на опиати. ТАРГИН трябва да се прилага внимателно при пациенти в старческа възраст или при немощни пациенти, пациенти с паралитичен илеус, предизвикан от опиати, пациенти с тежко увредена белодробна функция, микседем, хипотиреоидизъм, болест на Адисон (недостатъчност на надбъбречната кора), токсична психоза, холелитиаза, простатна хипертрофия, алкохолизъм, делириум тременс, панкреатит, хипотония, хипертония, предшестващи сърдечно-съдови заболявания, черепна травма (поради риска от повишено вътречерепно налягане), епилепсия или предразположение към припадъци или при пациенти, приемащи MAO инхибитори.

ТАРГИН трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко чернодробно или бъбречно увреждане. Пациентите с тежко увреждане на черния дроб трябва да бъдат под внимателно лекарско наблюдение.

Диарията може да се приеме като евентуален ефект на налоксон.



При пациенти, които провеждат продължително лечение с опиати, преминаването на терапия с ТАРГИН може в началото да провокира поява на симптоми на отнемане. Такива пациенти може да се нуждаят от специално внимание.

ТАРГИН не е подходящ за лечение на симптоми на отнемане.

Продължителната употреба може да доведе до развитие на толерантност към лекарствения продукт, което води до употреба на по-високи дози за постигане на желания аналгетичен ефект. Хроничното приложение на ТАРГИН може да доведе до физическа зависимост. При рязко прекратяване на лечението, могат да се наблюдават симптоми на отнемане. В случай, че повече не е необходимо провеждане на терапия с ТАРГИН, се препоръчва постепенно намаляване на дневната доза с оглед предотвратяване появата на синдром на отнемане.

Налице е потенциал за възникване на психическа зависимост (пристрастяване) към наркотичните аналгетици, вкл. към ТАРГИН. ТАРГИН трябва да се използва особено внимателно при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства. Оксикодон има профил на злоупотреба сходен с този на други мощни опиати.

За да не се наруши свойството за удължено освобождаване на таблетките с удължено освобождаване, те трябва да се приемат цели, да не се чупят, дъвчат или смачкват. Чупенето, дъвченето или смачкването на таблетките с удължено освобождаване води до по-бързо освобождаване на активното вещество и абсорбция на потенциално фатална доза оксикодон (вж. точка 4.9).

При едновременната употреба на алкохол и ТАРГИН, нежеланите ефекти на ТАРГИН може да се увеличат. Едновременната им употреба трябва да се избягва.

Не са провеждани клинични проучвания по отношение на безопасността и ефикасността от употребата на ТАРГИН при деца и юноши под 18 години. По тази причина, не се препоръчва прилагане на лекарствения продукт при деца под 18-годишна възраст.

Няма клиничен опит от използване на лекарствения продукт при пациенти с карцином, свързан с карциноматоза на перитонеума или със субилеус при карцином на храносмилателния тракт или тазовите органи в напреднал стадий. По тази причина, не се препоръчва употребата на ТАРГИН при тази популация пациенти.

Не се препоръчва употреба на ТАРГИН предоперативно или в първите 12-24 часа след хирургичната интервенция. В зависимост от вида и обема на оперативната намеса, избраната анестетична процедура, приложеното допълнително медикаментозно лечение и индивидуалното състояние на пациента, моментът за започване на следоперативно лечение с ТАРГИН зависи от внимателната преценка на съотношението риск-полза при всеки пациент.

Всяка злоупотреба с ТАРГИН от наркомани е крайно обезкуражаваща.

При парентерална, интраназална или перорална злоупотреба от лица зависими от наркотични аналгетици, като хероин, морфин или метадон, се очаква ТАРГИН да предизвика поява на изразени симптоми на отнемане поради свойствата на опиатния рецепторен антагонист налоксон или да усилви проявените вече симптоми на отнемане (вж. точка 4.9).

ТАРГИН се състои от двойно-полимерна матрица предназначена единствено за перорална употреба. При злоупотреба с парентерално инжектиране помощните вещества на таблетките с удължено освобождаване (особено талк) може да предизвикат некроза на тъканите на мястото на приложение, грануломи на белите дробове или други сериозни, потенциално фатални нежелани ефекти.

Празната матрица на таблетките с удължено освобождаване би могла да се види с просто око в изпразненията.



Употребата на ТАРГИН може да доведе до положителни резултати при допингов контрол. Употребата на ТАРГИН като допинг може да бъде опасно за здравето.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Депресантите на централната нервна система (напр. други опиати, седативни медикаменти, хипнотици, антидепресанти, фенотиазини, невролептици, антихистаминови лекарствени средства и антиеметици) могат да усилят потискащия ефект на ТАРГИН върху ЦНС (напр. потискане на дишането).

Алкохолът може да засили фармакодинамичните ефекти на ТАРГИН. Едновременната им употреба трябва да се избягва.

Отбелязани са клинично значими промени и в двете направления на Международното Нормализирано Съотношение (INR или бърза вълна), при едновременна употреба на оксикодон и кумаринови антикоагуланти.

Оксикодон се метаболизира основно чрез пътищата на CYP3A4 и частично чрез пътя на CYP2D6 (вж. точка 5.2). Дейността на тези пътища на метаболизма може да бъде индуцирана или потисната от различни едновременно приемани лекарства или диетични елементи. Може да се наложи съответна корекция на дозата ТАРГИН.

CYP3A4 инхибиторите, като макролидни антибиотици (напр. кларитромицин, еритромицин, телитромицин), азолни противогъбични средства (напр. кетоназол, вориконазол, итраконазол, позаконазол), протеазни инхибитори (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир), циметидин и сок от грейпфрут, могат да доведат до намален клирънс на оксикодон, което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на оксикодон. Може да се наложи намаляване на дозата ТАРГИН и последващо ре-титриране.

CYP3A4 индукторите, като рифампицин, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион могат да индуцират метаболизма на оксикодон и да повишат клирънса на лекарството, което в резултат да намали плазмените концентрации на оксикодон. Препоръчва се повишено внимание и може да се наложи допълнително титриране, за да се достигне подходящо ниво на контрол на болката.

Теоритично лекарствените продукти, които инхибират дейността на CYP2D6, като пароксетин, флуоксетин и хинидин, могат да намалят клирънса на оксикодон, което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на оксикодон. Едновременната употреба с CYP2D6 инхибитори има незначителен ефект върху елиминацията на оксикодон, а също няма и никакво влияние върху фармакодинамичните ефекти на оксикодон.

Проведените *in vitro* проучвания по отношение на метаболизма не дават основание да се очаква клинично значимо взаимодействие между оксикодон и налоксон. Сходството в клинично значимите взаимодействия между парацетамол, ацетилсалицилова киселина и налтрексон и комбинацията на оксикодон и налоксон, приложени в терапевтични концентрации, е минимална.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на ТАРГИН при бременни жени и по време на раждане. Ограничените данни за употреба на оксикодон по време на бременност при хора не показват



повишен риск от вродени аномалии. По отношение на налоксон са налице недостатъчни клинични данни за употреба по време на бременност. Относително малък брой жени са излагани системно на ефектите на налоксон след употреба на ТАРГИН (вж. точка 5.2). Както оксикодон, така и налоксон преминават през плацентата. Не са провеждани проучвания при опитни животни с комбинация от оксикодон и налоксон (вж. точка 5.3). При проведените проучвания при опитни животни с оксикодон или налоксон приложени поотделно, не са установени тератогенни или ембриотоксични ефекти.

Продължителната употреба на оксикодон по време на бременност може да предизвика симптоми на отнемане при новороденото. Използването на оксикодон по време на раждане може да предизвика потискане на дишането на новороденото.

ТАРГИН трябва да се използва по време на бременност, само ако ползата надвишава евентуалните рискове за плода или новороденото.

Кърмене

Оксикодон се излъчва в майчиното мляко. Съотношението на концентрациите мляко/плазма е определено на 3,4:1, с което може да се обяснят ефектите на оксикодон по отношение на кърмачето. Не е известно дали налоксон също се излъчва в майчиното мляко. Въпреки това, след употреба на ТАРГИН, са установени много ниски нива на налоксон в майчиното мляко (вж. точка 5.2).

Не може да се изключи риск за кърмачето, особено при многократен прием на ТАРГИН от кърмещата майка.

По време на лечението с ТАРГИН трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са налични данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ТАРГИН има умерено влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Това се отнася особено при започване на лечение с ТАРГИН, след увеличаване на дозата или редуване на продукти, и в случай на комбинация на ТАРГИН с други средства, потискащи ЦНС. При установяване на стабилна доза не се налага задължителна забрана. По тази причина, пациентите трябва да се консултират с лекуващия лекар дали им се разрешава да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на тяхната честота нежеланите лекарствени реакции се определят като:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$)

Много редки ($\leq 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на имунната система

Нечести: Свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Намален апетит или загуба на апетит



Психични нарушения

Чести: Безсъние

Нечести: Непokoйство, абнормно мислене, безпокойство, обърканост, депресия, нервност

С неизвестна

честота: Еуфорично настроение, халюцинации, кошмари

Нарушения на нервната система

Чести: Замаяност, главоболие, сънливост

Нечести: Припадъци¹, нарушения на вниманието, говорни нарушения, синкоп, тремор

С неизвестна

честота: Парестезии, седация

Нарушения на очите

Нечести: Нарушения на зрението

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: Световъртеж

Сърдечни нарушения

Нечести: Ангина пекторис², палпитации

Редки: Тахикардия

Съдови нарушения

Чести: Горещи вълни

Нечести: Понижение на кръвното налягане, повишение на кръвното налягане

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея, ринорея, кашлица

Редки: Прозяване

С неизвестна

честота: Потискане на дишането

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Болки в корема, констипация, диария, сухота в устата, диспепсия, повръщане, гадене, флатуленция

Нечести: Раздуване на корема

Редки: Увреждане на зъбите

С неизвестна

Честота: Оригване

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: Повишаване на стойностите на чернодробните ензими, жлъчни колики

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна

честота: Еректилна дисфункция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Пруритус, кожни реакции, хиперхидроза

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Мускулни спазми, мускулни потрепвания, миалгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Микционни смущения



С неизвестна

честота: Ретенция на урината

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Астенични състояния

Нечести: Синдром на отнемане, болка в гръдния кош, втрисане, неразположение, болка, периферни отоци, намаление на телесното тегло

Редки: Увеличение на телесното тегло

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция

Нечести: Инцидентни наранявания

¹ особено при пациенти с епилептични нарушения или предразположение към припадъци

² особено при пациенти с анамнеза за заболяване на коронарните артерии

По отношение на активното вещество оксикодонов хидрохлорид са известни и следните допълнителни нежелани лекарствени реакции:

Оксикодонов хидрохлорид, във връзка с неговите фармакологичните свойства, може да предизвика потискане на дишането, миоза, бронхоспазм и спазъм на гладката мускулатура, както и потискане на кашличния рефлекс.

Инфекции и инфестации

Редки: Херпес симплекс

Нарушения на имунната система

С неизвестна

честота: Анафилактични реакции

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Дехидратация

Редки: Повишен апетит

Психични нарушения

Чести: Промени в настроението и личностни промени, намалена активност, психомоторна хиперактивност

Нечести: Възбуда, промени във възприятието (напр. чувство на недействителност), намалено либидо, лекарствена зависимост

Нарушения на нервната система

Нечести: Нарушения на вниманието, мигрена, дисгеузия, хипертония, неволеви мускулни контракции, хипоестезия, нарушения на координацията

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Нарушения на слуха

Съдови нарушения

Нечести: Вазодилатация

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Дисфония

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Хълцане

Нечести: Дисфагия, илеус, улцерации на устната кухина, стоматит

Редки: Мелена, кървене от венците



Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна

честота: Холестаза

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Сухота на кожата

Редки: Уртикария

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: Дизурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна

честота: Аменорея

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Отоци, жажда, толерантност към лекарството

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

В зависимост от анамнезата на пациента, предозирането с ТАРГИН може да се прояви със симптоми, които се дължат на действието на оксикодон (агонист на опиатните рецептори) или на налоксон (антагонист на опиатните рецептори).

Симптомите на предозиране с оксикодон включват миоза, респираторна депресия, сомнолентност, прогресираща до ступор, намален тонус на скелетната мускулатура, брадикардия, както и хипотония. При по-тежки случаи е възможно да настъпят кома, некардиогенен белодробен оток, циркулаторен колапс, които може да доведат до фатален изход.

Малко вероятна е поява на симптоми на интоксикация вследствие самостоятелно приложение на налоксон.

Лечение на интоксикацията

Симптомите на отнемане вследствие на предозиране с налоксон трябва да се третират симптоматично в среда, осигуряваща внимателно наблюдение.

Клиничните симптоми, свидетелстващи за интоксикация с оксикодон може да бъдат третирани с прилагане на опиатни антагонисти (напр. налоксонов хидрохлорид 0,4-2 mg интравенозно). В зависимост от клиничната картина, при необходимост дозата трябва да се повтаря през 2-3 минути. Може да се направи интравенозна инфузия на 2 mg налоксонов хидрохлорид в 500 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% декстрозен разтвор (съответства на 0,004 mg/ml налоксон). Скоростта на инфузията трябва да бъде съобразена с предшестващата еднократна доза и с повлияването на пациента.

Може да се има предвид стомашна промивка.

При необходимост, за овладяване на съпътстващия циркулаторен колапс трябва да се предприемат съответните поддържащи мерки (апаратно дишане, подаване на кислород,



прилагане на вазопресори и вливания на течности). При сърдечен арест или аритмии може да се наложи провеждане на сърдечен масаж или дефибрилация. При необходимост трябва да се използва апаратно дишане. Трябва да се поддържат водното и електролитно равновесие.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици; Опиати; Природни опиевидни алкалоиди, АТС код: N02AA55

Механизъм на действие

Оксикодон и налоксон имат афинитет към капа-, мю- и делта- опиатните рецептори в мозъка, гръбначния мозък и периферните органи (напр. червата). Оксикодон действа като опиатен агонист върху тези рецептори и упражнява аналгетичен ефект посредством свързване с ендогенните опиатни рецептори в ЦНС. Обратно, налоксон е чист антагонист с действие върху всички опиатни рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Поради изразения *first-pass* метаболизъм, бионаличността на налоксон след перорално приложение е < 3% и по тази причина е малко вероятна появата на клинично значими системни ефекти. Поради локалния конкурентен антагонизъм спрямо опиатните рецептори, при което в червата ефектът на оксикодон е повлиян от налоксон, последният намалява характерните за лечението с опиати чревни функционални разстройства.

Клинична ефикасност и безопасност

При проведено 12-седмично, двойно слъпо проучване на две паралелни групи с 322 пациенти с дължаща се на опиати констипация, които били третирани с оксикодонов хидрохлорид/ налоксон хидрохлорид, била отчетена средно една допълнителна спонтанна (без употреба на лаксативни средства) дефекация през последната седмица от лечението, в сравнение с пациентите, които използвали сходни дози оксикодонов хидрохлорид таблетки с удължено освобождаване ($p < 0,0001$). Употребата на лаксативи през първите четири седмици била значително по-малка при групата третирана с оксикодон-налоксон в сравнение с пациентите приемали само оксикодон (31% спрямо 55%, респективно $p < 0,0001$). Подобни били резултатите и от проучване върху 265 не-карциномни пациенти, при които били сравнени резултатите от приложени еднакви дневни дози от 60 mg/30 mg до 80 mg/40 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксон хидрохлорид с монотерапия с оксикодонов хидрохлорид.

Опиатите биха могли да окажат влияние върху оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречни или половите жлези. Между наблюдаваните промени са повишаване на нивата на пролактин и намаляване на тези на кортизол и тестостерон в серума. Тези хормонални промени може да бъдат съпроводени с клинични прояви.

При предклиничните проучвания са установени различни ефекти на естествените опиати върху имунната система. Клиничното значение на тези прояви не е известно. Не е известно дали оксикодон, полусинтетичен опиат има подобен ефект върху имунната система като естествените опиати.

5.2 Фармакокинетични свойства

Оксикодонов хидрохлорид

Абсорбция

Оксикодон има висока абсолютна бионаличност, достигаща до 87% след перорално приложение.



Разпределение

След абсорбцията, оксикодон се разпределя в цялото тяло. Около 45% е свързан с плазмените протеини. Оксикодон преминава през плацентата и може да се открие в майчиното мляко.

Биотрансформация

Оксикодон се метаболизира в червата и черния дроб до нороксикодон и оксиморфон, и до различни глюкуронови съединения. Нороксикодон, оксиморфон и нороксиморфон се образуват посредством P450 цитохромната система. Хинидин намалява образуването на оксиморфон в организма без това да окаже значимо влияние върху фармакодинамиката на оксикодон. Метаболитите имат незначителен принос към общия фармакодинамичен ефект.

Елиминация

Оксикодон и неговите метаболити се излъчват както в урината, така и в изпражненията.

Налоксонов хидрохлорид

Абсорбция

След перорален прием, налоксон има много ниска системна наличност от <3%.

Разпределение

Налоксон преминава през плацентата. Не е известно дали преминава в майчиното мляко.

Биотрансформация и елиминация

Елиминационният плазмен полуживот след парентерално приложение е около един час.

Продължителността на действието зависи от дозата и начина на приложение, като интрамускулното инжектиране има по-дълъг ефект в сравнение с интравенозното.

Метаболизира се в черния дроб и се излъчва с урината. Основните метаболити са налоксон глюкуронид, 6 β -налоксол и неговият глюкуронид.

Комбинация от оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид (ТАРГИН)

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Фармакокинетичната характеристика на оксикодон в ТАРГИН е еднаква с тази на оксикодонов хидрохлорид в таблетките с удължено освобождаване приложени заедно с таблетки с удължено освобождаване налоксонов хидрохлорид.

Всички дозировки на ТАРГИН са взаимозаменяеми.

След перорално приложение на ТАРГИН в максимална доза при здрави лица, плазмените концентрации на налоксон са толкова ниски, че не е възможно провеждане на фармакокинетичен анализ. За изготвяне на фармакокинетичен анализ като заместител се използва налоксон-3-глюкуронат, тъй като плазмените му концентрации са достатъчно високи, за да бъдат измерени.

Установено е, че след прием на богата на мазнини закуска, бионаличността и максималните плазмени концентрации (C_{max}) на оксикодон се повишават средно с 16%, респективно с 30% в сравнение с ограничен прием на храна. Преценено е, че това няма клинично значение, тъй като ТАРГИН таблетки с удължено освобождаване може да се приемат с или без храна (вж. точка 4.2).

При проведени *in vitro* проучвания било установено, че клинично значими взаимодействия с ТАРГИН са малко вероятни.

Пациенти в старческа възраст



Оксикодон

При пациенти в старческа възраст било установено средно повишаване на AUC_t на оксикодон до 118% (90% C.I: 103, 135) в сравнение с млади доброволци. По отношение на C_{max} на оксикодон било установено средно повишаване до 114% (90% C.I: 102, 127). По отношение на C_{min} на оксикодон било установено средно повишаване до 128% (90% C.I: 107, 152).

Налоксон

При пациенти в старческа възраст било установено средно повишаване на AUC_t на налоксон до 182% (90% C.I: 123, 270) в сравнение с млади доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон било установено средно повишаване до 173% (90% C.I: 107, 280). По отношение на C_{min} на налоксон било установено средно повишаване до 317% (90% C.I: 142, 708).

Налоксон-3-глюкуронид

При пациенти в старческа възраст било установено средно повишаване на AUC_t на налоксон-3-глюкуронид до 128% (90% C.I: 113, 147) в сравнение с млади доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон-3-глюкуронид било установено средно повишаване до 127% (90% C.I: 112, 144). По отношение на C_{min} на налоксон-3-глюкуронид било установено средно повишаване до 125% (90% C.I: 105, 148).

Пациенти с увредена чернодробна функция

Оксикодон

При пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб, било установено средно повишаване на AUC_{INF} на оксикодон до 143% (90% C.I: 111, 184), 319% (90% C.I: 248, 411) и 310% (90% C.I: 241, 398) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на оксикодон било установено средно повишаване до 120% (90% C.I: 99, 144), 201% (90% C.I: 166, 242) и 191% (90% C.I: 158, 231) при пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2Z}$ на оксикодон било установено средно повишаване до 108% (90% C.I: 70, 146), 176% (90% C.I: 138, 215) и 183% (90% C.I: 145, 221) при пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци.

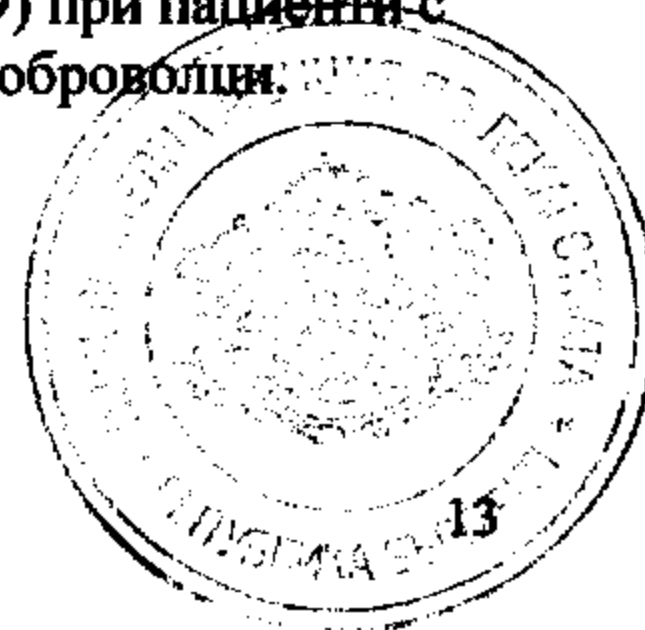
Налоксон

При пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб, било установено средно повишаване на AUC_t на налоксон до 411% (90% C.I: 152, 1112), 11518% (90% C.I: 4259, 31149) и 10666% (90% C.I: 3944, 28847) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон било установено средно повишаване до 193% (90% C.I: 115, 324), 5292% (90% C.I: 3148, 8896) и 5252% (90% C.I: 3124, 8830) при пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. Поради недостатъчен обем данни по отношение на $t_{1/2Z}$ и съответстващата AUC_{INF} на налоксон не са определени. По тази причина, сравненията по отношение на бионаличността на налоксон се основават на стойностите на AUC_t .

Налоксон-3-глюкуронид

При пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб, било установено средно повишаване на AUC_{INF} на налоксон-3-глюкуронид до 157% (90% C.I: 89, 279), 128% (90% C.I: 72, 227) и 125% (90% C.I: 71, 222) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон-3-глюкуронид било установено средно повишаване до 141% (90% C.I: 100, 197), 118% (90% C.I: 84, 166) и понижаване до 98% (90% C.I: 70, 137) при пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2Z}$ на налоксон-3-глюкуронид било установено средно повишаване до 117% (90% C.I: 72, 161), понижаване до 77% (90% C.I: 32, 121) и понижаване до 94% (90% C.I: 49, 139) при пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци.

Пациенти с увредена бъбречна функция



Оксикодон

При пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, било установено средно повишаване на AUC_{INF} на оксикодон до 153% (90% С.І: 130, 182), 166% (90% С.І: 140, 196) и 224% (90% С.І: 190, 266) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на оксикодон било установено средно повишаване до 110% (90% С.І: 94, 129), 135% (90% С.І: 115, 159) и 167% (90% С.І: 142, 196) при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2Z}$ на оксикодон било установено средно повишаване до 149%, 123% и 142% при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци.

Налоксон

При пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, било установено средно повишаване на AUC_t на налоксон до 2850% (90% С.І: 369, 22042), 3910% (90% С.І: 506, 30243) и 7612% (90% С.І: 984, 58871) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон било установено средно повишаване до 1076% (90% С.І: 154, 7502), 858% (90% С.І: 123, 5981) и 1675% (90% С.І: 240, 11676) при пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. Поради недостатъчен обем данни не са определяни $t_{1/2Z}$ и съответстващата AUC_{INF} на налоксон. По тази причина сравненията по отношение на бионаличността на налоксон се основават на стойностите на AUC_t . Съотношенията може да бъдат повлияни от невъзможността за пълна характеристика на плазмените профили на налоксон при здрави лица.

Налоксон-3-глюкуронид

При пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, било установено средно повишаване на AUC_{INF} на налоксон-3-глюкуронид до 220% (90% С.І: 148, 327), 370% (90% С.І: 249, 550) и 525% (90% С.І: 354, 781) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон-3-глюкуронид било установено средно повишаване до 148% (90% С.І: 110, 197), 202% (90% С.І: 151, 271) и 239% (90% С.І: 179, 320) при пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2Z}$ на налоксон-3-глюкуронид не били установени значителни разлики между пациенти с бъбречно увреждане и здрави лица.

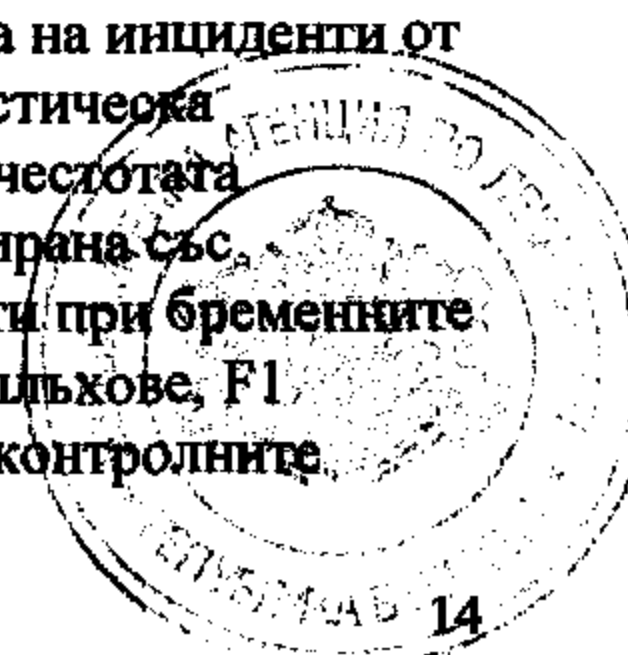
Злоупотреба

За да бъде избегнато увреждане на свойствата на таблетките с удължено освобождаване, таблетките ТАРГИН не трябва да се чупят, смачкват или дъвчат, тъй като това води до бързо освобождаване на активните вещества. Освен това, при назално приложение, елиминацията на налоксон е по-бавна. Двете свойства означават, че евентуалната злоупотреба с ТАРГИН не би имала желания ефект. Интравенозното приложение на оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид в съотношение 2:1 при оксикодон-зависими плъхове, довело до поява на симптоми на отнемане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма достатъчно данни по отношение на репродуктивната токсичност на комбинацията от оксикодон и налоксон.

При проучвания по отношение на отделните компоненти приложени самостоятелно, било установено, че оксикодон, приложен в дози до 8 mg/kg телесно тегло при мъжки и женски плъхове не оказва влияние върху фертилитета и ранното ембрионално развитие, а при зайци в доза 125 mg/kg телесно тегло, не предизвиква поява на малформации. Въпреки това, при включване на зародишите на зайците в статистическата оценка, било установено свързано с използваната доза увеличаване на вариациите в развитието (повишена честота на инциденти от 27 случая с пресакрални прешлени, допълнителни чифтове ребра). При статистическа обработка след отпадане на отделни случаи, било установено повишаване на честотата единствено на 27-те случая с пресакрални прешлени и то само в групата третирана със 125 mg/kg, ниво на дозата, което предизвикало тежки фармакотоксични ефекти при бременните животни. В проучване по отношение на пери- и постнаталното развитие при плъхове, F1 телесните тегла били по-ниски с 6 mg/kg/дневно при сравняване с теглото на контролните



групи при дози редуциращи майчиното телесно тегло и приема на храна (NOAEL 2 mg/kg/телесно тегло). Не били установени ефекти както спрямо физическите, рефлексните и сензорните параметри, така и по отношение на поведенческите и репродуктивни показатели. При стандартните проучвания за перорална репродуктивна токсичност на налоксон било отчетено, че приложен перорално във високи дози, налоксон не притежава тератогенен и/или ембриотоксичен ефект и не оказва влияние върху перинаталното/постнаталното развитие. При много високи дози (800 mg/kg/дневно), употребата на налоксон довела до повишен брой на смъртни случаи сред новородени кучета непосредствено след раждането, дози довели до значителна токсичност при плъхове майки (напр. загуба на телесно тегло, конвулсии). При оцелелите новородени кучета обаче, не били наблюдавани ефекти по отношение на развитието или поведението.

Не са провеждани дългосрочни проучвания за карциногенност с оксикодон/налоксон в комбинация или с оксикодон приложен самостоятелно. По отношение на налоксон, било проведено 24-месечно проучване за карциногенност при плъхове с перорален прием на налоксон в дози до 100 mg/kg/дневно. Резултатите показали, че при тези условия, налоксон не е карциногенен.

При проведени *in vitro* проучвания бил установен кластогенен потенциал на оксикодон и налоксон приложени самостоятелно. *In vivo* обаче, не били наблюдавани подобни ефекти, дори и при прилагане на токсични дози. Резултатите показват, че мутагенният риск на ТАРГИН приложен при хора в терапевтични концентрации, може да бъде изключен със сигурност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Етилцелулоза,
Стеарилов алкохол,
Лактоза монохидрат
Талк,
Магнезиев стеарат
[ТАРГИН 5 mg/2,5 mg]
Хидроксипропилцелулоза
[ТАРГИН 10 mg/5 mg, 2 mg/10 mg, 40 mg/20 mg]
Повидон К30

Таблетна обвивка:

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (Е 171)
Макрогол 3350
Талк
[ТАРГИН 5 mg/2,5 mg]
Брилянтно синьо FCF (Е133)
[ТАРГИН 20 mg/10 mg]
Железен оксид червен (Е172)
[ТАРГИН 40 mg/20 mg]
Железен оксид жълт (Е172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

Блистери от PVC/алуминиево фолио: 3 години
HDPE опаковки за таблетки: 2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

[ТАРГИН 5 mg/2,5 mg]

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Блистерни опаковки от PVC/алуминиево фолио:

10 таблетки с удължено освобождаване

14 таблетки с удължено освобождаване

20 таблетки с удължено освобождаване

28 таблетки с удължено освобождаване

30 таблетки с удължено освобождаване

50 таблетки с удължено освобождаване

56 таблетки с удължено освобождаване

60 таблетки с удължено освобождаване

98 таблетки с удължено освобождаване

100 таблетки с удължено освобождаване

Болнична опаковка от 100 (10 x 10) таблетки с удължено освобождаване

Опаковка за таблетки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова защитена от деца запушалка:

100 таблетки с удължено освобождаване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mundipharma Gesellschaft m.b.H
Apollogasse 16-18, 1070 Wien,
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20110007

20110008

20110009

20110010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



06.01.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

