

**Targin 5, 10, 20, 30, 40 Prolonged Release Tablets** :הנדון  
מעבדות רפא מבקשת להודיעך על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של התכשירים שבנדון.

**המרכיבים הפעילים:**

Naloxone HCl	Oxycodone HCl	החוזק
2.5 מ"ג	5 מ"ג	טרגין 5
5 מ"ג	10 מ"ג	טרגין 10
10 מ"ג	20 מ"ג	טרגין 20
15 מ"ג	30 מ"ג	טרגין 30
20 מ"ג	40 מ"ג	טרגין 40

**התוויה:**

Targin is indicated for the relief of moderate to severe pain. The oxycodone component is indicated for the relief of moderate to severe pain in adults who require continuous around-the-clock opioid analgesia for several days or more. The opioid antagonist naloxone is added to counteract opioid-induced constipation by blocking the action of oxycodone at opioid receptors locally in the gut.

**פרטי העדכון העיקריים הינם:**

(טקסט שהושמט מסומן באדום עם קו חוצה, טקסט שנוסף מסומן בכחול, טקסט המהווה החמרה מודגש בצהוב).

**עלון לרופא**

**4.4 Special warnings and precautions for use**

...

~~Opioid Use Disorder (abuse and Psychological dependence) [addiction], abuse profile and history of substance and/or alcohol abuse~~

Tolerance and physical and/or psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids such as oxycodone. Iatrogenic addiction following therapeutic use of opioids is known to occur.

Repeated use of **Targin** may lead to Opioid Use Disorder (OUD). Abuse or intentional misuse of **Targin** may result in overdose and/or death. The risk of developing OUD is increased in patients with a personal or a family history (parents or siblings) of substance use disorders (including alcohol use disorder), in current tobacco users or in patients with a personal history of other mental health disorders (e.g., major depression, anxiety and personality disorders).

~~There is potential for development of psychological dependence (addiction) to opioid analgesics, including Targin. Targin should be used with particular care in patients with a history of alcohol and drug abuse. Oxycodone alone has an abuse profile similar to other strong agonist opioids.~~

Patients will require monitoring for signs of drug-seeking behaviour (e.g., too early requests for refills). This includes the review of concomitant opioids and psycho-active drugs (like benzodiazepines). For patients with signs and symptoms of OUD, consultation with an addiction specialist should be considered.

...

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation breastfeeding

...

##### Fertility

No data on the effect of oxycodone and naloxone on human fertility are available. In rats, there was no effect on mating or fertility with *Targin* treatment (see section 5.3). ~~There are no data with respect to fertility.~~

#### 4.8 Undesirable effects

##### Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: Dyspnoea, rhinorrhoea, cough  
Rare: Yawning  
Not known: Respiratory depression  
Central sleep apnoea syndrome

#### 5.3 Preclinical safety data

...

Long-term carcinogenicity studies with oxycodone/naloxone in combination ~~or oxycodone as a single entity~~ have not been performed .

Carcinogenicity was evaluated in a 2-year oral gavage study conducted in Sprague-Dawley rats. Oxycodone did not increase the incidence of tumours in male and female rats at doses up to 6mg/kg/day. The doses were limited by opioid-related pharmacological effects of oxycodone.

For naloxone, a 24-months oral carcinogenicity study was performed in rats with ~~naloxone~~ doses up to 100 mg/kg/day and a 6-month carcinogenicity study was performed in TgrasH2 mice at doses up to 200 mg/kg/day. The results of the two studies indicate that naloxone is not carcinogenic under these conditions.

...

#### עלון לצרכן

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:  
**לפני הטיפול בטרגין ספר לרופא אם:**

- אתה או מישהו במשפחתך מכור או היה אי פעם מכור לאופיואידים, אלכוהול, תרופות מרשם או סמים.
- אתה מטופל קשיש או תשוש (חלש).
- אתה סובל מחסימת מעיים על רקע שימוש באופיואידים; ליקוי בתפקודי כליות; ליקוי בתפקודי כבד; ליקוי חמור בתפקודי ריאות (יכולת נשימה מופחתת); הפסקות נשימה תכופות במהלך השינה, שעלולות לגרום לך להרגיש מאוד ישנוני במשך היום (דום נשימה בשינה); ~~ישנוניות/הידרמנת; בצקת רירית (מיקסדמה) - הפרעה בתפקוד בלוטת התריס (תת פעילות, או מיקסאדמה שיכולה המלווה להתבטא ביובש, קור ונפיחות של העור בפנים או בגפיים.~~
- בלוטת התריס שלך אינה מייצרת מספיק הורמונים (תת פעילות של בלוטת התריס או היפותירואידיזם).
- ~~אבני מרה; לחץ דם נמוך או גבוה; מחלת לב וכלי דם (מחלה קרדיוסקולרית); בלוטת ערמונית מוגדלת; דלקת בלבב.~~
- בלוטות האדרנל שלך לא מייצרות מספיק הורמונים (אי ספיקת אדרנל, מחלת אדיסון).

- אתה סובל ממחלה נפשית המלווה באיבוד (חלקי) של המציאות (פסיכוזות), כתוצאה מאלכוהול או מהשפעה רעילה של חומרים אחרים (פסיכוזה תלית חומרים). **אלכוהוליים או דליריום טרמנס (פסיכוזה שנגרמת בגמילה מאלכוהול).**
  - אתה סובל או סבלת אי פעם מבעיות במצב הרוח שלך (דיכאון, חרדה או הפרעת אישיות) או שהנך מטופל או טופלת על ידי פסיכיאטר בהקשר למחלות נפש אחרות.
  - אתה סובל מבעיות אבני מרה.
  - אתה סובל מבלוטת ערמונית מוגדלת (הגדלת הפרוסטטה).
  - אתה סובל מאלכוהוליזם או דליריום טרמנס (פסיכוזה שנגרמת בגמילה מאלכוהול).
  - אתה סובל מדלקת בלבב.
  - אתה סובל מלחץ דם נמוך או מלחץ דם גבוה.
  - יש לך מחלת לב וכלי דם (מחלה קרדיוסקולרית) קיימת.
  - אתה מעשן.
  - אתה סובל מפגיעת ראש, **פגיעה במוח**, (עקב הסיכון ללחץ תוך גולגלתי מוגבר), **ירידה ברמת ההכרה**.
  - אתה סובל מאפילפסיה או שיש לך נטייה לעוויתות/פרכוסים.
  - אם אתה נוטל תרופה מקבוצת מעכבי מונואמין אוקסידאז (MAOIs) **ראה סעיף תגובות בין תרופתיות בהמשך** (המשמשים לטיפול בדיכאון או מחלת פרקינסון), או שלקחת תרופה מסוג זה במהלך השבועיים האחרונים, כגון: תרופות המכילות טרנילציפרומין, פנלזין, איזוקרבוקסיד, מוקלובמיד ולינדוליד.
  - אתה סובל מישנוניות או מאפיזודות של הירדמות פתאומית.
  - אתה סובל או סבלת בעבר משימוש לרעה או התמכרות לאלכוהול סמים או תרופות, או מתסמיני גמילה בעקבות הפסקתם, כגון: אי שקט, חרדה, רעד או הזעה.
  - אתה סובל מסרטן הקשור בגרורות בקרום הצפק (פריטונאום) או התחלה של חסימת מעיים בסרטן של מערכת העיכול או האגן בשלבים מתקדמים.
- יש לספר לרופא גם אם סבלת מהמצבים שהוזכרו מעלה בעבר, ו/או אם הם מתפתחים במהלך הטיפול בתרופה.**

#### אזהרות נוספות:

- התוצאה החמורה ביותר שעלולה לקרות ממינון יתר של אופיואידים היא דיכוי נשימתי (נשימה איטית ושטחית). **הדבר גם עלול לגרום גם לירידת רמת החמצן בדם, שתוביל לתופעות כגון לעילפון וכדומה.**
- התרופה עלולה לגרום לבעיות נשימה במהלך השינה. בעיות אלו יכולות לכלול הפסקות נשימה במהלך שינה, התעוררות מקוצר נשימה, קושי להישאר ישן לישון רציף או ישנוניות מוגברת במהלך היום. אם אתה חש בתסמינים אלו או מישהו בסביבתך מבחין בתסמינים אלו אצלך, פנה לרופא. ייתכן והרופא ימליץ על הורדה במינון.
- יש לבלוע את הטבלייה בשחרור ממושך בשלמות, כדי לא לפגוע במנגנון השחרור **הממושך האיטי** של אוקסיקודון הידרוכלוריד מהטבלייה. אין לשבור, ללעוס, לכתוש או לחצות את הטבלייה! נטילת טבליית שאינן שלמות עלולה לגרום לספיגת מנתה מסכנת חיים של אוקסיקודון הידרוכלוריד **מסכנת חיים** (ראה סעיף 'אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר').
- אם אתה חונק יש לך שלשול חמור בתחילת הטיפול, ייתכן וזאת השפעת הנלווקסון. זה עשוי להיות סימן לכך שהמעי חוזר לפעילות תקינה. שלשול כזה יכול לקרות במהלך 3 עד 5 הימים הראשונים של הטיפול. אם השלשול נמשך יותר מעבר ל- 3-5 ימים, או אם הוא מטריד, **התייעץ עם פנה לרופא.**
- אם לפני הטיפול בטרגין השתמשת באופיואיד אחר, ייתכנו תסמיני גמילה במעבר לטרגין, כגון: חוסר מנוחה, התקפי הזעה וכאבי שרירים. במקרה ותחוה תסמיני גמילה כאלו, ייתכן ותצטרך מעקב רפואי צמוד יותר.
- נטילת תרופה זו באופן קבוע, בייחוד במשך תקופת זמן ממושכת, יכולה לגרום להתמכרות שעלולה להסתיים במנת יתר מסכנת חיים. אם יש לך חשש שפיתחת תלות בטרגין, חשוב להתייעץ עם הרופא שלך. הרופא שרשם לך את התרופה צריך להסביר למשך כמה זמן יש ליטול אותה וכאשר נכון להפסיק, באיזה אופן לעשות זאת בצורה בטוחה.
- שימוש ממושך עלול לגרום לך לפתח סבילות לתרופה (צורך במנה גבוהה יותר להשגת ההשפעה הרצויה), וכן תלות פיזית. ייתכנו תסמיני גמילה אם הטיפול מופסק בפתאומיות (חוסר מנוחה, התקפי הזעה, כאבי שרירים). כשאינן לך כבר צורך בטיפול, יש להוריד את המנה היומית בהדרגה בהתייעצות עם הרופא.
- לחומר הפעיל, אוקסיקודון הידרוכלוריד, ישנו פוטנציאל לשימוש לרעה, הדומה לזה של משככי כאבים אופיואידים חזקים אחרים. ישנו סיכון לפיתוח תלות פסיכולוגית (התמכרות) בתרופה. יש להימנע מטיפול בתרופה במידה ואתה סובל או סבלת בעבר משימוש לרעה או התמכרות לאלכוהול, סמים או תרופות.

- אתה חולה בסרטן הקשור בגרורות בקרום הצפק (פריטונאום) או במקרה של התחלת חסימת מעיים בשלבים מתקדמים של סרטן במערכת העיכול או האגן.

...

היו שינויים נוספים בעלונים שאינם מהווים החמרה, כגון שינויי עריכה.  
למידע המלא יש לעיין בעלונים בשלמותם.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)), וניתן לקבל העתק מודפס שלהם באמצעות פנייה לחברת מעבדות רפא בע"מ, בטל' 02-5893939 או בכתובת [דוא"ל RA@rafa.co.il](mailto:RA@rafa.co.il).

בכבוד רב,

נטלי קפלן  
רוקחת ממונה