

## Targin 5, 10, 20, 30, 40 Prolonged Release Tablets

מעבדות רפא מבקשת להביא לידיעתכם כי עודכנו העלונים לצרכן ולרופא של התכשיר

### החומרים 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.

נוסח ההתוויה בעלון לצרכן הותאם לנוסח לעיל שבתעודת הרישום (ללא שינוי מהותי).

השינויים המשמעותיים בעלונים שעל פי רוב מהווים החמרה, מפורטים בעלונים המסומנים המצורפים בהמשך להודעה זו. היו שינויים נוספים שאינם מהווים החמרה, כגון שינויי עריכה.

להלן גם קישור לעלונים הסופיים.  
למידע המלא יש לעיין בעלונים בשלמותם.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)), וניתן גם לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל' 02-5893939 או בכתובת דוא"ל [RA@rafa.co.il](mailto:RA@rafa.co.il).

בכבוד רב,

מגר' מיכל וויקוביץ  
רוקחת ממונה

## Doctor Leaflet

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

*Targin 5, Targin 10, Targin 20, Targin 30, Targin 40*

Prolonged-release tablets

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

#### *Targin 5*

Each prolonged-release tablet contains 5 mg of oxycodone hydrochloride equivalent to 4.5 mg oxycodone, and 2.73 mg of naloxone hydrochloride dihydrate equivalent to 2.5 mg naloxone hydrochloride and 2.25 mg naloxone.

#### *Targin 10*

Each prolonged-release tablet contains 10 mg of oxycodone hydrochloride equivalent to 9 mg oxycodone, and 5.45 mg of naloxone hydrochloride dihydrate equivalent to 5 mg naloxone hydrochloride and 4.5 mg naloxone.

#### *Targin 20*

Each prolonged-release tablet contains 20 mg of oxycodone hydrochloride equivalent to 18 mg oxycodone, and 10.9 mg of naloxone hydrochloride dihydrate equivalent to 10 mg naloxone hydrochloride and 9 mg naloxone.

#### *Targin 30*

Each prolonged-release tablet contains 30 mg of oxycodone hydrochloride equivalent to 27 mg oxycodone, and 16.48 mg of naloxone hydrochloride dihydrate equivalent to 15 mg naloxone hydrochloride and 13.5 mg naloxone.

#### *Targin 40*

Each prolonged-release tablet contains 40 mg of oxycodone hydrochloride equivalent to 36 mg oxycodone, and 21.8 mg of naloxone hydrochloride dihydrate equivalent to 20 mg naloxone hydrochloride and 18 mg naloxone.

Excipient with known effect:

Each tablet of *Targin 5* contains 71.75 mg lactose monohydrate.

Each tablet of *Targin 10* contains 64.25 mg lactose monohydrate.

Each tablet of *Targin 20* contains 54.5 mg lactose monohydrate.

Each tablet of *Targin 30* contains 38.42 mg lactose monohydrate.

Each tablet of *Targin 40* contains 109 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablets.

*Targin 5* are oblong, blue film-coated tablets, unscored and marked "OXN" on one side and "5" on the other side.

*Targin 10* are oblong, white film-coated tablets, unscored and marked "OXN" on one side and "10" on the other side.

*Targin 20* are oblong, pink film-coated tablets, unscored and marked "OXN" on one side and "20" on the other side.

*Targin 30* are oblong, brown film-coated tablets, unscored and marked "OXN" on one side and "30" on the other side.

*Targin 40* are oblong, yellow film-coated tablets, unscored and marked "OXN" on one side and "40" on the other side.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH BENZODIAZEPINES OR OTHER CNS DEPRESSANTS

- Concomitant use of opioids with benzodiazepines or other central nervous system (CNS) depressants, including alcohol, may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death [see sections 4.4, 4.5]
- Reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.
- Limit dosages and durations to the minimum required.
- Follow patients for signs and symptoms of respiratory depression and sedation.

### 4.1 Therapeutic indications

**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.

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

The analgesic efficacy of **Targin** is equivalent to oxycodone hydrochloride prolonged-release formulations. The dosage should be adjusted to the intensity of pain and the sensitivity of the individual patient. Unless otherwise prescribed, **Targin** should be administered as follows:

#### Adults

The usual starting dose for an opioid naïve patient is 10 mg/5 mg of oxycodone hydrochloride/naloxone hydrochloride at 12 hourly intervals (**Targin 10**).

Lower strength (**Targin 5**) is available to facilitate dose titration when initiating opioid therapy and for individual dose adjustment.

Patients already receiving opioids may be started on higher doses of **Targin**, depending on their previous opioid experience.

The maximum daily dose of **Targin** is 80 mg oxycodone hydrochloride and 40 mg naloxone hydrochloride. For patients requiring higher doses of **Targin**, administration of supplemental prolonged-release oxycodone hydrochloride at the same time intervals should be considered. In the case of supplemental oxycodone hydrochloride dosing, the beneficial effect of naloxone hydrochloride on bowel function may be impaired.

After complete discontinuation of therapy with **Targin** with a subsequent switch to another opioid a worsening of the bowel function can be expected.

Some patients taking **Targin** according to a regular time schedule require immediate release analgesics as "rescue" medication for breakthrough pain. **Targin** is a prolonged release formulation and therefore not intended for the treatment of breakthrough pain. For the treatment of breakthrough pain, a single dose of "rescue medication" should approximate one sixth of the equivalent daily dose of oxycodone hydrochloride. The need for more than two "rescues" per day is usually an indication that the dosage requires upward adjustment. This adjustment should be made every 1-2 days in steps of **Targin 5** twice daily, or where necessary **Targin 10** twice daily until a stable dose is reached. The aim is to establish a patient-specific twice daily dose that will maintain adequate analgesia and make use of as little rescue medication as possible for as long as pain therapy is necessary.

**Targin** is taken at the determined dosage twice daily according to a fixed time schedule. While symmetric administration (the same dose mornings and evenings) subject to a fixed time schedule (every 12 hours) is appropriate for the majority of patients, some patients, depending on the individual pain situation, may benefit from asymmetric dosing tailored to their pain pattern. In general, the lowest effective analgesic dose should be selected.

In non-malignant pain therapy, daily doses of up to 40mg/20mg oxycodone hydrochloride/naloxone hydrochloride are usually sufficient, but higher doses may be needed.

#### Elderly patients

As for younger adults the dosage should be adjusted to the intensity of the pain and the sensitivity of the individual patient.

#### Patients with impaired hepatic function

A clinical trial has shown that plasma concentrations of both oxycodone and naloxone are elevated in patients with hepatic impairment. Naloxone concentrations were affected to a higher degree than oxycodone (see section 5.2). The clinical relevance of a relative high naloxone exposure in hepatic impaired patients is yet not known. Caution must be exercised when administering **Targin** to patients with mild hepatic impairment (see section 4.4). In patients with moderate and severe hepatic impairment **Targin** is contraindicated (see section 4.3).

#### Patients with impaired renal function

A clinical trial has shown that plasma concentrations of both oxycodone and naloxone are elevated in patients with renal impairment (see section 5.2). Naloxone concentrations were affected to a higher degree than oxycodone. The clinical relevance of a relative high naloxone exposure in renal impaired patients is yet not known. Caution should be exercised when administering **Targin** to patients with renal impairment (see section 4.4).

#### Paediatric population

The safety and efficacy of Targin in children aged below 18 years has not been established. No data are available.

#### Method of administration

Oral use.

**Targin** is taken in the determined dosage twice daily in a fixed time schedule.

The prolonged-release tablets may be taken with or without food with sufficient liquid. **Targin** must be swallowed whole, and not broken, chewed or crushed (see section 4.4).

#### Duration of use

**Targin** should not be administered for longer than absolutely necessary. If long-term treatment is necessary in view of the nature and severity of the illness, careful and regular monitoring is required to establish whether and to what extent further treatment is necessary.

When the patient no longer requires opioid therapy, it may be advisable to taper the dose gradually (see section 4.4).

### **4.3 Contraindications**

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Severe respiratory depression with hypoxia and/or hypercapnia.
- Severe chronic obstructive pulmonary disease
- Cor pulmonale
- Severe bronchial asthma
- Non-opioid induced paralytic ileus
- Moderate to severe hepatic impairment.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Caution must be exercised when administering these tablets to patients, with:

- Severely impaired respiratory function
- Sleep apnoea
- CNS depressants co-administration (see below and section 4.5)
- Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs, see below and section 4.5)

- Tolerance, physical dependence and withdrawal (see below)
- Psychological dependence [addiction], abuse profile and history of substance and/or alcohol abuse (see below)
- Elderly or infirm
- Head injury, intracranial lesions or increased intracranial pressure, reduced level of consciousness of uncertain origin
- Epileptic disorder or predisposition to convulsions
- Hypotension
- Hypertension
- Pancreatitis
- Mild hepatic impairment
- Renal impairment
- Opioid-induced paralytic ileus
- Myxoedema
- Hypothyroidism
- Addison's disease (adrenal cortical insufficiency)
- Prostate hypertrophy
- Toxic psychosis
- Alcoholism
- Delirium tremens
- Cholelithiasis
- Pre-existing cardiovascular diseases

head injury (due to the risk of increased intracranial pressure).

#### Respiratory depression

The primary risk of opioid excess is respiratory depression.

#### *Sleep-related breathing disorders*

Opioids can cause sleep-related breathing disorders including central sleep apnoea (CSA) and sleep-related hypoxemia. Opioid use increases the risk of CSA in a dose-dependent manner. In patients who present with CSA, consider decreasing the total opioid dosage.

#### *Risk from concomitant use of sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs:*

Concomitant use of opioids, including oxycodone hydrochloride and sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs may result in sedation, respiratory depression, coma and death. Because of these risks, concomitant prescribing with these sedative medicines should be reserved for patients for whom alternative treatment options are not possible. If a decision is made to prescribe **Targin** concomitantly with sedative medicines, the lowest effective dose should be used, and the duration of treatment should be as short as possible.

The patients should be followed closely for signs and symptoms of respiratory depression and sedation. In this respect, it is strongly recommended to inform patients and their caregivers to be aware of these symptoms (see section 4.5).

#### MAOIs

**Targin** must be administered with caution in patients taking MAOIs or who have received MAOIs within the previous two weeks.

Caution must also be exercised when administering these tablets to patients with mild hepatic or renal impairment. Careful medical monitoring is particularly necessary for patients with severe renal impairment.

Diarrhoea may be considered as a possible effect of naloxone.

#### Tolerance, physical dependence and withdrawal

During long-term administration, the patient may develop tolerance to the medicinal product and require higher doses to maintain the desired effect. Chronic administration of **Targin** may lead to physical dependence. Withdrawal

symptoms may occur upon the abrupt cessation of therapy. If therapy is no longer required, it may be advisable to reduce the daily dose gradually in order to avoid the occurrence of withdrawal syndrome (see section 4.2).

**Targin** is not suitable for the treatment of withdrawal symptoms.

#### Psychological dependence [addiction], abuse profile and history of substance and/or alcohol abuse

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.

In order not to impair the prolonged-release characteristic of **Targin**, the prolonged-release tablets must be taken whole and must not be broken, chewed or crushed. Breaking, chewing or crushing the prolonged release tablets for ingestion leads to a faster release of the active substances and the absorption of a possibly fatal dose of oxycodone (see section 4.9).

Patients who have experienced somnolence and/or an episode of sudden sleep onset must refrain from driving or operating machines. Furthermore, a reduction of the dose or termination of therapy may be considered. Because of possible additive effects, caution should be advised when patients are taking other sedating medicinal products in combination with **Targin** (see sections 4.5 and 4.7).

Concomitant use of alcohol and **Targin** may increase the undesirable effects of **Targin**; concomitant use should be avoided.

Studies have not been performed on the safety and efficacy of **Targin** in children and adolescents below the age of 18 years. Therefore, their use in children and adolescents under 18 years of age is not recommended.

There is no clinical experience in patients with cancer associated to peritoneal carcinomatosis or with sub-occlusive syndrome in advanced stages of digestive and pelvic cancers. Therefore, the use of **Targin** in this population is not recommended.

These tablets are not recommended for pre-operative use or within the first 12-24 hours post-operatively. Depending on the type and extent of surgery, the anaesthetic procedure selected, other co-medication and the individual condition of the patient, the exact timing for initiating post-operative treatment with **Targin** depends on a careful risk-benefit assessment for each individual patient.

Any abuse of **Targin** by drug addicts is strongly discouraged.

If abused parenterally, intranasally or orally by individuals dependent on opioid agonists, such as heroin, morphine, or methadone, **Targin** is expected to produce marked withdrawal symptoms - because of the opioid receptor antagonist characteristics of naloxone - or to intensify withdrawal symptoms already present (see section 4.9).

These tablets consist of a dual-polymer matrix, intended for oral use only. Abusive parenteral injections of the prolonged-release tablet constituents (especially talc) can be expected to result in local tissue necrosis and pulmonary granulomas or may lead to other serious, potentially fatal undesirable effects.

The empty prolonged-release tablet matrix may be visible in the stool.

Opioids such as oxycodone may influence the hypothalamic-pituitary-adrenal or -gonadal axes. Some changes that can be seen include an increase in serum prolactin and decreases in plasma cortisol and testosterone. Clinical symptoms may manifest from these hormonal changes. 5.1 עבר מסעף

In patients under long-term opioid treatment the switch to **Targin** may initially provoke withdrawal symptoms or diarrhoea.

Hyperalgesia that will not respond to a further dose increase of oxycodone may occur in particular in high doses. An oxycodone dose reduction or change in opioid may be required.

The use of **Targin** may produce positive results in doping controls. The use of **Targin** as a doping agent may become a health hazard.

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take **Targin**.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The concomitant use of opioids with sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs increases the risk of sedation, respiratory depression, coma and death because of additive CNS depressant effect. The dose and duration of concomitant use should be limited (see section 4.4).

Drugs which depress the CNS include, but are not limited to: other opioids, gabapentinoids such as pregabalin, anxiolytics, hypnotics and sedatives (including benzodiazepines), anti-depressants, antipsychotics, anti-histamines and anti-emetics.

phenothiazines, neuroleptics,

**Targin** must be administered with caution in patients taking MAOIs or who have received MAOIs within the previous two weeks.

Concomitant administration of oxycodone with serotonin agents, such as a Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor (SSRI) or a Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitor (SNRI) may cause serotonin toxicity. The symptoms of serotonin toxicity may include mental-status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular abnormalities (e.g., hyperreflexia, incoordination, rigidity), and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhoea). Oxycodone should be used with caution and the dosage may need to be reduced in patients using these medications.

Concomitant administration of oxycodone with anticholinergics or medications with anticholinergic activity (e.g. tricyclic antidepressants, antihistamines, antipsychotics, muscle relaxants, anti-Parkinson drugs) may result in increased anticholinergic adverse effects.

Alcohol may enhance the pharmacodynamic effects of **Targin**; concomitant use should be avoided.

Clinically relevant changes in International Normalized Ratio (INR or Quick-value) in both directions have been observed in individuals if oxycodone and coumarin anticoagulants are co-applied.

Oxycodone is metabolised primarily via the CYP3A4 pathways and partly via the CYP2D6 pathway (see section 5.2). The activities of these metabolic pathways may be inhibited or induced by various co-administered drugs or dietary elements. **Targin** doses may need to be adjusted accordingly.

CYP3A4 inhibitors, such as macrolide antibiotics (e.g. clarithromycin, erythromycin, telithromycin), azole-antifungal agents (e.g. ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole), protease inhibitors (e.g. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidine and grapefruit juice may cause decreased clearance of oxycodone which could lead to an increase in oxycodone plasma concentrations. A reduction in the dose of **Targin** and subsequent re-titration may be necessary.

CYP3A4 inducers, such as rifampicin, carbamazepine, phenytoin and St. John's Wort, may induce the metabolism of oxycodone and cause increased clearance of the drug, resulting in a decrease in oxycodone plasma concentrations. Caution is advised and further titration may be necessary to reach an adequate level of symptom control.

Theoretically, medicinal products that inhibit CYP2D6 activity, such as paroxetine, fluoxetine and quinidine, may cause decreased clearance of oxycodone which could lead to an increase in oxycodone plasma concentrations. Concomitant administration with CYP2D6 inhibitors had an insignificant effect on the elimination of oxycodone and also had no influence on the pharmacodynamic effects of oxycodone.

*In vitro* metabolism studies indicate that no clinically relevant interactions are to be expected between oxycodone and naloxone.

The likelihood of clinically relevant interactions between paracetamol, acetylsalicylic acid or naltrexone and the combination of oxycodone and naloxone in therapeutic concentrations is minimal.

#### 4.6 Fertility, pregnancy and breastfeeding

##### Pregnancy

There are no data from the use of **Targin** in pregnant women and during childbirth. Limited data on the use of oxycodone during pregnancy in humans reveal no evidence of an increased risk of congenital abnormalities. For

naloxone, insufficient clinical data on exposed pregnancies are available. However, systemic exposure of the women to naloxone after use of **Targin** is relatively low (see section 5.2). Both oxycodone and naloxone pass into the placenta. Animal studies have not been performed with oxycodone and naloxone in combination (see section 5.3). Animal studies with oxycodone or naloxone administered as single drugs have not revealed any teratogenic or embryotoxic effects.

Long-term administration of oxycodone during pregnancy may lead to withdrawal symptoms in the newborn. If administered during childbirth, oxycodone may evoke respiratory depression in the newborn.

**Targin** should only be used during pregnancy if the benefit outweighs the possible risks to the unborn child or neonate.

#### **Breastfeeding**

Oxycodone passes into the breast milk. A milk-plasma concentration ratio of 3.4:1 was measured and oxycodone effects in the suckling infant are therefore conceivable. It is not known whether naloxone also passes into the breast milk. However, after taking **Targin** systemic naloxone levels are very low (see section 5.2). A risk to the suckling child cannot be excluded in particular following intake of multiple doses of **Targin** by the breastfeeding mother.

Breast-feeding should be discontinued during treatment with **Targin**.

#### **Fertility**

There are no data with respect to fertility.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

**Targin** has moderate influence on the ability to drive and use machines. This is particularly likely at the beginning of treatment, after dose increase or product rotation and if **Targin** is combined with other CNS depressant agents. Patients stabilised on a specific dosage will not necessarily be restricted. Therefore, patients should consult with their physician as to whether driving or the use of machinery is permitted.

Patients being treated with **Targin** and presenting with somnolence and/or sudden sleep episodes must be informed to refrain from driving or engaging in activities where impaired alertness may put themselves or others at risk of serious injury or death (e.g. operating machines) until such recurrent episodes and somnolence have resolved (see also sections 4.4 and 4.5).

This medicine can impair cognitive function and can affect a patient's ability to drive safely.

When prescribing this medicine, patients should be told:

- The medicine is likely to affect your ability to drive.
- Do not drive until you know how the medicine affects you.

### **4.8 Undesirable effects**

The following frequencies are the basis for assessing undesirable effects:

Very common ( $\geq 1/10$ )

Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )

Very rare ( $< 1/10,000$ )

Not known (cannot be estimated from the available data)

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

#### **Undesirable effects in the treatment of pain**

##### Immune system disorders

Uncommon: Hypersensitivity

##### Metabolism and nutrition disorders

Common: Decreased appetite up to loss of appetite

##### Psychiatric disorders



Common: Insomnia  
Uncommon: Abnormal thinking, anxiety, confusional state, depression, libido decreased, nervousness, restlessness  
Rare: Drug dependence (see Section 4.4)- היה בסעיף של תופעות לוואי מהמרכיב אוקסיקודון  
Not known: Euphoric mood, hallucination, nightmares, aggression היה בסעיף של תופעות לוואי מהמרכיב אוקסיקודון

#### Nervous system disorders

Common: Dizziness, headache, somnolence  
Uncommon: Convulsions (particularly in persons with epileptic disorder or predisposition to convulsions), disturbance in attention, dysgeusia, speech disorder, syncope, tremor, lethargy  
Not known: Paraesthesia, sedation, sleep apnoea syndrome (see Section 4.4)

#### Eye disorders

Uncommon: Visual impairment

#### Ear and labyrinth disorders

Common: Vertigo

#### Cardiac disorders

Uncommon: Angina pectoris (in particular in patients with history of coronary artery disease), palpitations  
Rare: Tachycardia

#### Vascular disorders

Common: Hot flush  
Uncommon: Blood pressure decreased, blood pressure increased

#### Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: Dyspnoea, rhinorrhoea, cough  
Rare: Yawning  
Not known: Respiratory depression

#### Gastrointestinal disorders

Common: Abdominal pain, constipation, diarrhoea, dry mouth, dyspepsia, vomiting, nausea, flatulence  
Uncommon: Abdominal distension  
Rare: Tooth disorder  
Not known: Eructation

#### Hepatobiliary disorders

Uncommon: Hepatic enzymes increased, biliary colic

#### Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Pruritus, skin reactions, hyperhidrosis

#### Musculoskeletal and connective tissue disorders

Uncommon: Muscle spasms, muscle twitching, myalgia

#### Renal and urinary disorders

Uncommon: Micturition urgency  
Not known: Urinary retention

#### Reproductive system and breast disorders

Not known: Erectile dysfunction

#### General disorders and administration site conditions

Common: Asthenia, fatigue  
Uncommon: Chest pain, chills, drug withdrawal syndrome, malaise, pain, peripheral oedema, thirst

#### Investigations

Uncommon: Weight decreased

Rare: Weight increased

Injury, poisoning and procedural complications

Uncommon: Injuries from accidents

**For the active substance oxycodone hydrochloride, the following additional undesirable effects are known:**

Due to its pharmacological properties, oxycodone hydrochloride may cause respiratory depression, miosis, bronchial spasm and spasms of nonstriated muscles as well as suppress the cough reflex.

Infections and infestations

Rare: Herpes simplex

Immune system disorders

Not known: Anaphylactic reaction

Metabolism and nutrition disorders

Uncommon: Dehydration

Rare: Increased appetite

Psychiatric disorders

Common: Altered mood and personality change, decreased activity, psychomotor hyperactivity

Uncommon: Agitation, perception disturbances (e.g. derealisation)

Nervous system disorders

Uncommon: Concentration impaired, migraine, hypertonia, involuntary muscle contractions, hypoaesthesia, abnormal coordination

Not known: Hyperalgesia

Ear and labyrinth disorders

Uncommon: Hearing impaired

Vascular disorders

Uncommon: Vasodilatation

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: Dysphonia

Gastrointestinal disorders

Common: Hiccups

Uncommon: Dysphagia, ileus, mouth ulceration, stomatitis

Rare: Melaena, gingival bleeding,

Not known: Dental caries

Hepatobiliary disorders

Not known: Cholestasis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: Dry skin

Rare: Urticaria

Renal and urinary disorders

Common: Dysuria

Reproductive system and breast disorders

Uncommon: Hypogonadism

Not known: Amenorrhoea

### General disorders and administration site conditions

Uncommon: Oedema, drug tolerance

Not known: Drug withdrawal syndrome neonatal

		<b>Drug dependence</b> עבר לסעיף של תופעות הלוואי של התכשיר		<b>Aggression</b> עבר לסעיף של תופעות הלוואי של התכשיר
--	--	--	--	---

### **Reporting of suspected adverse reactions**

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<https://sideeffects.health.gov.il/>

## **4.9 Overdose**

### *Symptoms of intoxication*

Depending on the history of the patient, an overdose of **Targin** may be manifested by symptoms that are either triggered by oxycodone (opioid receptor agonist) or by naloxone (opioid receptor antagonist).

Symptoms of oxycodone overdose include miosis, respiratory depression, somnolence progressing to stupor, hypotonia, bradycardia as well as hypotension. Coma, non-cardiogenic pulmonary oedema and circulatory failure may occur in more severe cases and may lead to a fatal outcome.

Symptoms of a naloxone overdose alone are unlikely.

### *Therapy of intoxication*

Withdrawal symptoms due to an overdose of naloxone should be treated symptomatically in a closely-supervised environment.

Clinical symptoms suggestive of an oxycodone overdose may be treated by the administration of opioid antagonists (e.g. naloxone hydrochloride 0.4-2 mg intravenously). Administration should be repeated at 2-3 minute intervals, as clinically necessary. It is also possible to apply an infusion of 2 mg naloxone hydrochloride in 500 ml of 0.9% sodium chloride or 5% dextrose (0.004 mg/ml naloxone). The infusion should be run at a rate aligned to the previously administered bolus doses and to the patient's response.

Consideration may be given to gastric lavage.

Supportive measures (artificial ventilation, oxygen, vasopressors and fluid infusions) should be employed, as necessary, to manage the circulatory shock accompanying an overdose. Cardiac arrest or arrhythmias may require cardiac massage or defibrillation. Artificial ventilation should be applied if necessary. Fluid and electrolyte metabolism should be maintained.

## **5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Analgesics; Opioids; Natural opium alkaloids

ATC code: N02AA55

### Mechanism of action

Oxycodone and naloxone have an affinity for kappa, mu and delta opiate receptors in the brain, spinal cord and peripheral organs (e.g. intestine). Oxycodone acts as opioid-receptor agonist at these receptors and binds to the endogenous opioid receptors in the CNS. By contrast, naloxone is a pure antagonist acting on all types of opioid receptors.

### Pharmacodynamic effects

Because of the pronounced first-pass metabolism, the bioavailability of naloxone upon oral administration is < 3%, therefore a clinically relevant systemic effect is unlikely. Due to the local competitive antagonism of the opioid receptor mediated oxycodone effect by naloxone in the gut, naloxone reduces the bowel function disorders that are typical for opioid treatment.

### **Clinical efficacy and safety**

For effects of opioids upon the endocrine system, see section 4.4.

Preclinical studies show differing effects of natural opioids on components of the immune system. The clinical significance of these findings is not known. It is not known whether oxycodone, a semi-synthetic opioid, has similar effects on the immune system to natural opioids.

### **Analgesia**

In a 12 weeks parallel group double-blinded study in 322 patients with opioid-induced constipation, patients who were treated with oxycodone hydrochloride - naloxone hydrochloride had on average one extra complete spontaneous (without laxatives) bowel movement in the last week of treatment, compared to patients who continued using similar doses of oxycodone hydrochloride prolonged release tablets ( $p < 0.0001$ ). The use of laxatives in the first four weeks was significantly lower in the oxycodone-naloxone group compared to the oxycodone monotherapy group (31% versus 55%, respectively,  $p < 0.0001$ ). Similar results were shown in a study with 265 non-cancer patients comparing daily doses of oxycodone hydrochloride/naloxone hydrochloride of 60 mg/30 mg to up to 80 mg/40 mg with oxycodone hydrochloride monotherapy in the same dose range.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### **Oxycodone hydrochloride**

#### **Absorption**

Oxycodone has a high absolute bioavailability of up to 87% following oral administration.

#### **Distribution**

Following absorption, oxycodone is distributed throughout the entire body. Approximately 45% is bound to plasma protein.

Oxycodone crosses the placenta and may be detected in breast milk.

#### **Biotransformation**

Oxycodone is metabolised in the gut and the liver to noroxycodone and oxymorphone and to various glucuronide conjugates. Noroxycodone, oxymorphone and noroxymorphone are produced via the cytochrome P450 system. Quinidine reduces the production of oxymorphone in man without substantially influencing the pharmacodynamics of oxycodone. The contribution of the metabolites to overall pharmacodynamic effect is insignificant.

#### **Elimination**

Oxycodone and its metabolites are excreted in both urine and faeces.

### **Naloxone hydrochloride**

#### **Absorption**

Following oral administration, naloxone has a very low systemic availability of <3%.

#### **Distribution**

Naloxone passes into the placenta. It is not known, whether naloxone also passes into breast milk.

#### **Biotransformation and elimination**

After parenteral administration, the plasma half-life is approximately one hour. The duration of action depends upon the dose and route of administration, intramuscular injection producing a more prolonged effect than intravenous doses. It is metabolised in the liver and excreted in the urine. The principal metabolites are naloxone glucuronide, 6 $\beta$ -Naloxol and its glucuronide.

### **Oxycodone hydrochloride/naloxone hydrochloride combination (*Targin*)**

#### **Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships**

The pharmacokinetic characteristics of oxycodone from **Targin** is equivalent to those of prolonged-release oxycodone hydrochloride tablets administered together with prolonged-release naloxone hydrochloride tablets.

All dosage strengths of **Targin** are interchangeable.

After the oral administration of **Targin** in maximum dose to healthy subjects, the plasma concentrations of naloxone are so low that it is not feasible to carry out a pharmacokinetic analysis. To conduct a pharmacokinetic analysis naloxone-3-glucuronide as surrogate marker is used, since its plasma concentration is high enough to measure.

Overall, following ingestion of a high-fat breakfast, the bioavailability and peak plasma concentration ( $C_{max}$ ) of oxycodone were increased by an average of 16% and 30% respectively compared to administration in the fasting state. This was evaluated as clinically not relevant, therefore **Targin** prolonged-release tablets may be taken with or without food (see section 4.2).

*In vitro* drug metabolism studies have indicated that the occurrence of clinically relevant interactions involving **Targin** is unlikely.

#### Elderly patients

##### Oxycodone:

For  $AUC_{\tau}$  of oxycodone, on average there was an increase to 118% (90% C.I.: 103, 135), for elderly compared with younger volunteers. For  $C_{max}$  of oxycodone, on average there was an increase to 114% (90% C.I.: 102, 127). For  $C_{min}$  of oxycodone, on average there was an increase to 128% (90% C.I.: 107, 152).

##### Naloxone:

For  $AUC_{\tau}$  of naloxone, on average there was an increase to 182% (90% C.I.: 123, 270), for elderly compared with younger volunteers. For  $C_{max}$  of naloxone, on average there was an increase to 173% (90% C.I.: 107, 280). For  $C_{min}$  of naloxone, on average there was an increase to 317% (90% C.I.: 142, 708).

##### Naloxone-3-glucuronide:

For  $AUC_{\tau}$  of naloxone-3-glucuronide, on average there was an increase to 128% (90% C.I.: 113, 147), for elderly compared with younger volunteers. For  $C_{max}$  of naloxone-3-glucuronide, on average there was an increase to 127% (90% C.I.: 112, 144). For  $C_{min}$  of naloxone-3-glucuronide, on average there was an increase to 125% (90% C.I.: 105, 148).

#### Patients with impaired hepatic function

##### Oxycodone:

For  $AUC_{INF}$  of oxycodone, on average there was an increase to 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411) and 310% (90% C.I.: 241, 398) for mild, moderate and severe hepatically impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers. For  $C_{max}$  of oxycodone, on average there was an increase to 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) and 191% (90% C.I.: 158, 231) for mild, moderate and severe hepatically impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers. For  $t_{1/2Z}$  of oxycodone, on average there was an increase to 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) and 183% (90% C.I.: 145, 221) for mild, moderate and severe hepatically impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers.

##### Naloxone:

For  $AUC_t$  of naloxone, on average there was an increase to 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) and 10666% (90% C.I.: 3944, 28847) for mild, moderate and severe hepatically impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers. For  $C_{max}$  of naloxone, on average there was an increase to 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896) and 5252% (90% C.I.: 3124, 8830) for mild, moderate and severe hepatically impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers. Due to insufficient amount of data available  $t_{1/2Z}$  and the corresponding  $AUC_{INF}$  of naloxone were not calculated. The bioavailability comparisons for naloxone were therefore based on  $AUC_t$  values.

##### Naloxone-3-glucuronide:

For  $AUC_{INF}$  of naloxone-3-glucuronide, on average there was an increase to 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% C.I.: 72, 227) and 125% (90% C.I.: 71, 222) for mild, moderate and severe hepatically impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers. For  $C_{max}$  of naloxone-3-glucuronide, on average there was an increase to 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166) and a decrease to 98% (90% C.I.: 70, 137) for mild, moderate and severe hepatically impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers. For  $t_{1/2Z}$  of naloxone-3-glucuronide, on average there was an increase to 117% (90% C.I.: 72, 161), a decrease to 77% (90% C.I.: 32, 121) and a decrease to 94% (90% C.I.: 49, 139) for mild, moderate and severe hepatically impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers.

#### Patients with impaired renal function

##### Oxycodone:

For  $AUC_{INF}$  of oxycodone, on average there was an increase to 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196) and 224% (90% C.I.: 190, 266) for mild, moderate and severe renally impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers. For  $C_{max}$  of oxycodone, on average there was an increase to 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159) and 167% (90% C.I.: 142, 196) for mild, moderate and severe renally impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers. For  $t_{1/2Z}$  of oxycodone, on average there was an increase to 149%, 123% and 142% for mild, moderate and severe renally impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers.

#### Naloxone:

For  $AUC_t$  of naloxone, on average there was an increase to 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243) and 7612% (90% C.I.: 984, 58871) for mild, moderate and severe renally impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers. For  $C_{max}$  of naloxone, on average there was an increase to 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981) and 1675% (90% C.I.: 240, 11676) for mild, moderate and severe renally impaired subjects, respectively, compared with healthy volunteers. Due to insufficient amount of data available  $t_{1/2Z}$  and the corresponding  $AUC_{INF}$  of naloxone were not calculated. The bioavailability comparisons for naloxone were therefore based on  $AUC_t$  values. The ratios may have been influenced by the inability to fully characterize the naloxone plasma profiles for the healthy subjects.

#### Naloxone-3-glucuronide:

For  $AUC_{INF}$  of naloxone-3-glucuronide, on average there was an increase to 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550) and 525% (90% C.I.: 354, 781) for mild, moderate and severe renally impaired subjects, respectively, compared with healthy subjects. For  $C_{max}$  of naloxone-3-glucuronide, on average there was an increase to 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271) and 239% (90% C.I.: 179, 320) for mild, moderate and severe renally impaired subjects, respectively, compared with healthy subjects. For  $t_{1/2Z}$  of naloxone-3-glucuronide, on average there was no significant change between the renally impaired subjects and the healthy subjects.

#### Abuse

To avoid damage to the prolonged-release properties of the tablets, **Targin** must not be broken, crushed or chewed, as this leads to a rapid release of the active substances. In addition, naloxone has a slower elimination rate when administered intranasally. Both properties mean that abuse of **Targin** will not have the effect intended. In oxycodone-dependent rats, the intravenous administration of oxycodone hydrochloride / naloxone hydrochloride at a ratio of 2:1 resulted in withdrawal symptoms.

### 5.3 Preclinical safety data

There are no data from studies on reproductive toxicity of the combination of oxycodone and naloxone. Studies with the single components showed that oxycodone had no effect on fertility and early embryonic development in male and female rats in doses of up to 8 mg/kg body weight and induced no malformations in rats in doses of up to 8 mg/kg and in rabbits in doses of 125 mg/kg bodyweight. However, in rabbits, when individual fetuses were used in statistical evaluation, a dose related increase in developmental variations was observed (increased incidences of 27 presacral vertebrae, extra pairs of ribs). When these parameters were statistically evaluated using litters, only the incidence of 27 presacral vertebrae was increased and only in the 125 mg/kg group, a dose level that produced severe pharmacotoxic effects in the pregnant animals. In a study on pre- and postnatal development in rats F1 body weights were lower at 6 mg/kg/d when compared to body weights of the control group at doses which reduced maternal weight and food intake (NOAEL 2 mg/kg body weight). There were neither effects on physical, reflexological, and sensory developmental parameters nor on behavioural and reproductive indices. The standard oral reproduction toxicity studies with naloxone show that at high oral doses naloxone was not teratogenic and/or embryo/fetotoxic, and does not affect perinatal/postnatal development. At very high doses (800 mg/kg/day) naloxone produced increased pup deaths in the immediate post-partum period at dosages that produced significant toxicity in maternal rats (e.g., body weight loss, convulsions). However, in surviving pups, no effects on development or behaviour were observed.

Long-term carcinogenicity studies with oxycodone/naloxone in combination or oxycodone as a single entity have not been performed. For naloxone, a 24-months oral carcinogenicity study was performed in rats with naloxone doses up to 100 mg/kg/day. The results indicate that naloxone is not carcinogenic under these conditions.

Oxycodone and naloxone as single entities show a clastogenic potential in *in vitro* assays. No similar effects were observed, however, under *in vivo* conditions, even at toxic doses. The results indicate that the mutagenic risk of **Targin** to humans at therapeutic concentrations may be ruled out with adequate certainty.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Ethylcellulose, stearyl alcohol, lactose monohydrate, talc, magnesium stearate, polyvinylalcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350.

**Targin 5** also contains hydroxypropylcellulose and brilliant blue FCF aluminium lake (E133).

**Targin 10** also contains povidone K30.

**Targin 20** also contains povidone K30 and iron oxide red (E172).

**Targin 30** also contains povidone K30 and iron oxide red, iron oxide yellow & iron oxide black (E172).

**Targin 40** also contains povidone K30 and iron oxide yellow (E172).

## 6.2 Incompatibilities

Not applicable.

## 6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

## 6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.

**Targin 5:** Store below 25°C in the original package.

## 6.5 Nature and contents of container

PVC blister packs with aluminium foil backing containing 20 tablets.

## 6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## 7. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

<b>Targin 5</b> , 20 prolonged-release tablets	Licence no. 143 98 33120
<b>Targin 10</b> , 20 prolonged-release tablets	Licence no. 139 95 31636
<b>Targin 20</b> , 20 prolonged-release tablets	Licence no. 139 96 31637
<b>Targin 30</b> , 20 prolonged-release tablets	Licence no. 160 43 35262
<b>Targin 40</b> , 20 prolonged-release tablets	Licence no. 143 99 33122

## 8. REGISTRATION HOLDER: Rafa Laboratories Ltd. POB 405 Jerusalem 9100301

Revised in May 2021 according to MOHs guidelines.

## עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

# טרגין 5, טרגין 10, טרגין 20, טרגין 30, טרגין 40 טבליות בשחרור ממושך

### החומרים הפעילים:

התכשיר	אוקסיקודון הידרוכלוריד (Oxycodone HCl)	נלוקסון הידרוכלוריד (Naloxone HCl)
טרגין 5	5 מ"ג	2.5 מ"ג
טרגין 10	10 מ"ג	5 מ"ג
טרגין 20	20 מ"ג	10 מ"ג
טרגין 30	30 מ"ג	15 מ"ג
טרגין 40	40 מ"ג	20 מ"ג

לרשימת המרכיבים הנוספים ראה סעיף 6. ראה גם 'מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה' בסעיף 2.  
**קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.** עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.  
תרופה זו נרשמה עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

תרופות ממשפחת האופיואידים עלולות לגרום להתמכרות, בעיקר בשימוש ממושך, והינן בעלות פוטנציאל לשימוש לרעה ולמינון יתר. תגובה למינון יתר יכולה להתבטא בנשימה איטית ואף לגרום למוות. וודא כי הנך מכיר את שם התרופה, המינון שהנך לוקח, תדירות המתן, משך הטיפול, תופעות הלוואי והסיכונים הפוטנציאליים.

מידע נוסף אודות הסיכון לתלות והתמכרות ניתן למצוא בקישור:

[https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/risk/DocLib/opioids\\_he.pdf](https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/risk/DocLib/opioids_he.pdf)

נטילת תרופה זו עם תרופות ממשפחת הבנזודיאזפינים, תרופות אחרות המדכאות את מערכת העצבים המרכזית (כולל סמים) או אלכוהול עלולה לגרום לתחושת ישנוניות עמוקה, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי), תרדמת ומוות.

### 1. למה מיועדת התרופה?

טרגין מיועד להקלה בכאב בינוני עד חזק. בטרגין שני חומרים פעילים, אוקסיקודון ונלוקסון. האוקסיקודון מיועד להקלה בכאב בינוני עד חזק במבוגרים שזקוקים למשכך כאבים אופיואידים לאורך כל שעות היממה למספר ימים או יותר. הנלוקסון הוסף על מנת שיפחית את העצירות הנגרמת כתוצאה מפעילותו של האופיואיד אוקסיקודון במערכת העיכול.  
**קבוצה תרפויטית:** אוקסיקודון - משכך כאבים אופיואידים, נלוקסון - אנטגוניסט אופיואידים.

### 2. לפני השימוש בתרופה

#### אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומרים הפעילים, או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילות הטבליות (לרשימת המרכיבים הנוספים, ראה סעיף 6).
- (דיכוי נשימתי חמור); אתה סובל מדיכוי נשימתי (הנשימה שלך לא יכולה לספק מספיק חמצן לדם ולהיפטר מפחמן דו חמצני); מחלת ריאות חמורה הקשורה בהיצרות דרכי האוויר (COPD), אסטמה ברונכיאלית חמורה.
- אתה סובל מ-cor pulmonale (מצב בו צד הלב הימני מוגדל כתוצאה מהגברת הלחץ בכלי הדם בריאה למשל).
- אתה סובל מחסימת מעיים שלא על רקע שימוש באופיואידים.
- אתה סובל מליקוי בינוני עד חמור בתפקוד הכבד.

#### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

##### לפני הטיפול בטרגין ספר לרופא אם:

- אתה מטופל קשיש או תשוש (חלש).
- אתה סובל מחסימת מעיים על רקע שימוש באופיואידים; ליקוי בכליות; הפרעה קלה בתפקוד הכבד ליקוי בכבד; ליקוי חמור בראות; הפסקות נשימה **תכופות** בשינה שעלולות לגרום לך להרגיש **מאוד** ישנוני במשך היום (דום נשימה בשינה); ישנוניות/**הירדמות**; הפרעה בתפקוד בלוטת התריס (תת פעילות, או מיקסאדמה שיכולה להתבטא ביובש, קור ונפיחות של העור בפנים או בגפיים); אבני מרה; לחץ דם נמוך או גבוה; מחלת לב וכלי דם (מחלה קרדיווסקולרית); בלוטת ערמונית מוגדלת; דלקת בלבב.



- בלוטות האדרנל שלך לא מייצרות מספיק הורמונים (אי ספיקת אדרנל, מחלת אדיסון).
- אתה סובל מבעיה נפשית כתוצאה מהשפעה רעילה מתרופות, אלכוהול או סמים (toxic psychosis) ממחלה נפשית המלווה באיבוד (חלקי) של המציאות (פסיכוזת), כתוצאה מאלכוהול או מהשפעה רעילה של חומרים אחרים (פסיכזה תלוית חומרים); אלכוהוליזם או דליריום טרמנס (פסיכזה שנגרמת בגמילה מאלכוהול).
- אתה סובל מפגיעת ראש [בגלל הסיכון של לחץ מוחי מוגבר], פגיעה במוח, לחץ תוך גולגולתי מוגבר, ירידה ברמת ההכרה.
- אתה סובל מאפילפסיה או שיש לך נטייה לעוויתות/פרכוסים.
- אם אתה נוטל תרופה מקבוצת MAOIs - ראה סעיף תגובות בין תרופתיות בהמשך.
- 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) שעלולה לגרום גם לירידת חמצן בדם שתוביל לתופעות כגון עילפון.
- התרופה עלולה לגרום בעיות נשימה בשינה. בעיות אלה יכולות לכלול הפסקות נשימה במהלך שינה, התעוררות מקוצר נשימה, קושי להישאר ישן, ישנוניות מוגברת במהלך היום. אם אתה חש בתסמינים אלה או מישהו בסביבתך מבחין בתסמינים אלה אצלך, פנה לרופא. ייתכן והרופא ימליץ על הורדה במינון.
- יש לבלוע הטבליה בשלמות, כדי לא לפגוע במנגנון השחרור הממושך של אוקסיקודון מהטבליה. אין לשבור, ללעוס, לכתוש, או לחצות את הטבליה! נטילת טבליות שאינן שלמות עלולה לגרום לספיגה של מנת אוקסיקודון מסכנת חיים (ראה סעיף 'אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר').
- אם אתה חווה שלשול חמור בתחילת הטיפול, ייתכן וזאת השפעת הנלווית. שלשול כזה יכול לקרות במהלך 3 עד 5 הימים הראשונים של הטיפול. אם השלשול נמשך יותר, או אם הוא מטריד, התייעץ עם הרופא.
- אם לפני הטיפול בטרגין השתמשת באופיואיד אחר, ייתכנו תסמיני גמילה במעבר לטרגין (כגון חוסר מנוחה, הזעה, כאבי שרירים). במקרה ותחושה תסמיני גמילה ייתכן ותצטרך מעקב רפואי צמוד יותר.
- שימוש ממושך עלול לגרום לך לפתח סבילות לתרופה (צורך למנה גבוהה יותר להשגת ההשפעה הרצויה), וכן תלות פיסית. ייתכנו תסמיני גמילה אם הטיפול מופסק בפתאומיות (חוסר מנוחה, הזעה, כאבי שרירים). כשאינן לך כבר צורך בטיפול, יש להוריד את המנה היומית בהדרגה בהתייעצות עם הרופא.
- לחומר הפעיל אוקסיקודון ישנו פוטנציאל לשימוש לרעה, הדומה למשככי כאבים אופיואידים 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.
- אם אתה עומד לעבור ניתוח, יש לספר לרופא/לצוות המטפל על נטילת תרופה זו.
- בדומה לאופיואידים אחרים, החומר הפעיל אוקסיקודון עלול להשפיע על הייצור של הורמונים בגוף, לדוגמה קורטזול או הורמוני המין, במיוחד בנטילת מנות גבוהות לתקופות ארוכות. אם אתה חווה תסמינים מתמשכים כגון בחילות או הקאות, איבוד תאבון, עייפות, חולשה, סחרחורת, שינויים במחזור הווסת, אי-אונות, אי פריון, ירידה בחשק המיני, יש להתייעץ עם הרופא. ייתכן שיידרש מעקב אחר רמות הורמונים.
- התרופה עלולה להגביר את רגישותך לכאב, במיוחד במינון גבוה. יש לספר לרופא אם אתה חש בכך. ייתכן והרופא ימליץ על הורדת המינון או על החלפת התרופה.
- ייתכן ותבחין בשאריות הטבליה בצואה. תופעה זו אינה מעוררת דאגה, היות והחומרים הפעילים שבטבליה כבר השתחררו במערכת העיכול ונספגו בגוף.

### שימוש לא נכון בטרגין:

- טרגין אינו מתאים לטיפול בתסמיני גמילה.
- לעולם אין לעשות בטבליות שימוש לרעה, במיוחד אם יש לך התמכרות לסמים. אם אתה מכור לחומרים כגון הרואין, מורפין או מתדון, ייתכנו תסמיני גמילה חמורים אם תשמש בטבליות לרעה בגלל שהן מכילות נלוקסון. במידה ואתה כבר סובל מתסמיני גמילה, הם עלולים להחמיר.
- לעולם אין לעשות בטבליות שימוש לא נאות על ידי המסת הטבליות והזרקתן (לתוך כלי דם למשל). במיוחד היות שהן מכילות טלק, שיכול לגרום להרס רקמות מקומי (נקרוזיס) ולשינויים ברקמת הריאה (גרנולומה ריאתית). שימוש לרעה שכזה עלול לגרום לתוצאות חמורות נוספות ואף למוות.
- שימוש בטבליות שלא במתן דרך הפה ושלא בהתאם להוראות הרופא עלול לגרום לתופעות לוואי מסכנות חיים או לתופעות גמילה.
- השימוש בתרופה עלול לגרום לתוצאה חיובית בבדיקות סמים.
- השימוש בתרופה במטרה לשפר ביצועי ספורט מהווה סכנה בריאותית.

**שימוש בילדים ומתבגרים:** אין מידע לגבי בטיחות ויעילות השימוש בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18 שנים ולכן השימוש אינו מומלץ.

**בדיקות ומעקב:** במהלך טיפול ארוך טווח, עליך לעבור הערכות תקופתיות, על מנת להעריך את הצורך המתמשך בתרופה.

### **תגובות בין תרופתיות:**

• **הסיכון לתופעות לוואי עולה, אם אתה נוטל נוגדי דיכאון** (מקבוצת SSRIs או SNRIs כגון ציטלופרם, דולוקסטין, אסציטלופרם, פלואקסטין, פלובוקסמין, פרוקסטין, סרטלין, ונלפקסין) **או תרופות סרטונרגיות אחרות.** תרופות אלה עלולות ליצור עם אוקסיקודון תגובה בין תרופתית (תסמונת/הרעלת סרטונין) ולגרום לך לחוש תסמינים כגון התכווצויות שרירים בלתי רצוניות וקצביות, כולל של השרירים השולטים בתנועת העין; שינויים במצב הנפשי (כגון אי שקט, הזיות), הזעת יתר, רעד, רפלקסים מוגברים, מתח שריר מוגבר, טמפרטורת גוף מעל 38°C, תרדמת, טכיקרדיה (דפיקות לב מהירות), שינויים בלחץ הדם, חוסר קואורדינציה, נוקשות שרירים, תסמינים במערכת העיכול (בחילות, הקאות, שלשולים). יש לפנות לרופא אם אתה חש בתסמינים אלה.

• **שימוש בתרופות אופיואידיות במקביל עם תרופות סדטיביות (כאלה הגורמות לטשטוש, הרגעה או להשראת שינה) כגון בנזודיאזפינים או תרופות דומות מעלה את הסיכון לישנוניות, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי) ותרדמת, ועלול להיות מסכן חיים.** לכן יש לשקול שימוש במקביל, רק במידה ולא קיימות אפשרויות טיפול אחרות. אם הרופא שלך החליט לרשום לך תרופות סדטיביות יחד עם טרגין, הרופא עשוי להגביל את המינון ומשך הטיפול המשולב. יש לספר לרופא על כל התרופות הסדטיביות שאתה נוטל. דוגמאות לתרופות כאלה כוללות: תרופות חזקות אחרות לשכור כאב (אופיואידים); גבפנטינואידים (כגון גבאפנטין, פרגבלין) לטיפול באפילפסיה, כאב וחרדה; תרופות להשראת שינה ולהרגעה (כולל בנזודיאזפינים, נוגדי חרדה); תרופות נוגדות דיכאון; תרופות נגד אלרגיות, מחלת נסיעה או בחילות/הקאות (אנטיהיסטימינים או נוגדי בחילות/הקאות); תרופות לטיפול בבעיות נפשיות/פסיכיאטריות (תרופות אנטיפסיכוטיות כולל פנותיאזינים ותרופות נירולפטיות).

אנא מלא בקפידה את המלצות הרופא לגבי המינון. רצוי לבקש מחברים וקרובים שישומו לב לתסמינים שהוזכרו מעלה. יש לפנות לרופא אם אתה חש בתסמינים אלה.

**אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.** במיוחד אם אתה לוקח:

• תרופות נגד קרישת דם (כגון נגזרות קומריין); אנטיביוטיקה מקבוצת המקרולידיים (כגון קלריתרומיצין, אריתרומיצין, טליטרומיצין); תרופות נגד פטריות מקבוצת האזולים (כגון קטוקונאזול, ווריקונאזול, איטרקונאזול, פוסאקונאזול).  
• מעכבי פרוטאז (נגד נגיף ה-HIV) כגון ריטונביר אינדינאביר, נלפינביר, סקווינאביר; סימטידין (לטיפול בצרבת, כיב קיבה, בעיות עיכול); ריפאמפיצין (לטיפול בשחפת); קרבמזפין (לטיפול בפרוסים ומצבי כאב מסוימים), פניטואין (לטיפול בפרוסים).

• צמח ההיפריקום (נקרא גם St. John's Wort); כינידין (לטיפול בהפרעות בקצב הלב).  
• תרופות מקבוצת מעכבי האנזים מונואמין אוקסידז (MAOIs), כגון **טרנילציפרומין, פנלזין, איזוקרובוקסיד, מוקלובמיד, לינזוליד, המשמשות גם כנגד דיכאון או לטיפול בפרקינסון. ספר לרופא גם אם נטלת תרופה כזו במהלך השבועיים האחרונים.**

• **תרופות בעלות פעילות אנטיכולינרגית (כגון תרופות לטיפול במחלת הפרקינסון, תרופות להרפיית שרירים).**  
• **לא צפויה תגובה בין תרופתית בין טרגין לפאראצטמול, חומצה אצטיל סליצילית (אספירין) ונלטרקסון.**

**שימוש בתרופה ומזון:** ניתן ליטול את התרופה ללא קשר לזמני הארוחה. יש להימנע משתיית מיץ אשכוליות בזמן השימוש בתרופה.

**שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול:** אין לשתות אלכוהול בתקופת הטיפול בתרופה זו. שתיית אלכוהול בתקופת השימוש בתרופה עלולה לגרום לך להרגיש יותר ישנוני או להגביר את הסיכון לתופעות לוואי חמורות, כגון **קשיי נשימה**. נשימה שיטחית עם סיכון להפסקת נשימה, ואיבוד ההכרה.

**הריון והנקה:** יש להיוועץ ברופא אם את בהריון, חושבת שאת בהריון, מתכננת הריון או מניקה.

• **הריון:** יש להימנע משימוש בתרופה אם את בהריון, (אלא אם הרופא הנחה אחרת). שימוש ממושך במהלך הריון עלול לגרום לתסמיני גמילה ביילוד. שימוש בעת הלידה עלול לגרום לדיכוי נשימתי (נשימה איטית ושיטחית) ביילוד.

• **הנקה:** אין להניק בתקופת הטיפול. אוקסיקודון עובר לחלב האם. **יתכן סיכון לתינוק היונק. (לא ידוע אם נלוקסון עובר לחלב האם).**

**נהיגה ושימוש במכונות:** השימוש בתרופה זו יכול לפגום ביכולתך לנהוג או להפעיל מכונות, היות שהיא עלולה להיגרם סחרחורת או לגרום להירדמות וישנוניות (במיוחד בתחילת הטיפול, בהעלאת מינון, בהחלפה מתרופה אחרת או בשילוב עם תרופות אחרות שמשפיעות על מערכת העצבים המרכזית). במידה שאתה חש נמנום ו/או כל תופעה אחרת שעלולה להשפיע על הנהיגה, אין לנהוג, להפעיל מכונות או להשתתף בפעילויות המחייבות ערנות. התייעץ עם הרופא במידת הצורך.

**מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:** הטבליות מכילות לקטוז. אם יש לך אי סבילות לסוכרים מסוימים, יש לידע את הרופא לפני נטילת תרופה זו (ראה סעיף 6).

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתרופה. **המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.** לטבליות טרגין מנגנון שחרור ממושך. החומרים הפעילים משתחררים במשך 12 שעות.

**יש לבלוע הטבליה בשלמות, כדי לא לפגוע במנגנון השחרור הממושך של אוקסיקודון מהטבליה. אין לשבור, ללעוס, לכתוש, או לחצות את הטבליה! נטילת טבליות שאינן שלמות עלולה לגרום לספיגה של מנת אוקסיקודון מסכנת חיים (ראה סעיף 'אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר').**

#### המינון המקובל בדרך כלל הוא:

יש ליטול את הטבליות בזמנים קצובים (בדרך כלל כל 12 שעות), כפי שנקבע על-ידי הרופא המטפל. הרופא יתאים לך את המינון בהתאם למצבך ולעוצמת הכאב שלך. הרופא יירשום את המנה המינימלית שדרושה לשליטה בכאב שלך.

#### אין לעבור על המנה המומלצת.

במידה והרופא יחליף לך את טרגין לאופיואיד אחר, יתכן שתפקוד המעיים שלך יורע. אם אתה חווה כאב בין שתי מנות של טרגין יש לפנות לרופא. ייתכן שאתה צריך לקבל משכך כאבים בעל פעילות מהירה. טרגין אינו מתאים לשם כך. אם אתה חש שהשפעת הטבליות חזקה מידי או חלשה מידי, פנה לרופא.

**מטופלים קשישים:** במידה והתפקוד הכבדי והכלייתי תקין, בדרך כלל אין צורך בהתאמת המינון. **מטופלים עם בעיות בכבד או בכליות:** אם אתה סובל מבעיות בתפקוד כלייתי או בעיות קלות בתפקוד כבדי - ייתכן והרופא ינקוט משנה זהירות (למשל יירשום מנה נמוכה יותר). אין להשתמש בתרופה אם אתה סובל מבעיות כבד בינוניות עד חמורות.

**אופן השימוש:** לשימוש דרך הפה. יש ליטול את הטבליות בשלמותן עם כמות מספקת של מים (כחצי כוס) כל 12 שעות (לדוגמא ב-8 בבוקר וב-8 בערב). ניתן ליטול את התרופה ללא קשר לזמני הארוחה.

**משך השימוש:** אין ליטול את הטבליות לפרק זמן ארוך יותר מההכרחי. בטיפול ממושך הרופא יבצע בדיקות מעקב על מנת לוודא את הצורך בהמשך הטיפול.

**אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר או אם בטעות בלע את התרופה ילד או כל אדם אחר,** יש לפנות מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים ולהביא את אריזת התרופה. תסמיני מינון יתר עשויים לכלול: אישונים מכווצים, דיכוי נשימתי (נשימה איטית וחלשה מהרגיל), נמנום עד לאובדן הכרה, מתח (טונוס) שריר נמוך, ירידת דופק, צניחת לחץ דם. במקרים חמורים ייתכנו תרדמת, נזולים בראות, קריסת מערכת הדם (שוק). תסמינים אלה עלולים לפגוע חיים לגרום למוות ודורשים עזרה רפואית דחופה. יש להימנע מפעילויות הדורשות ערנות רבה כגון נהיגה.

#### אם שכחת ליטול את התרופה יש לעקוב אחר ההוראות הבאות:

במידה ונותרו 8 שעות או יותר עד לנטילת המנה הבאה: קח את המנה שנשכחה מיד. את המנה הבאה קח בזמן הרגיל. במידה ונותרו פחות מ-8 שעות עד לנטילת המנה הבאה: קח את המנה שנשכחה והמתן 8 שעות עד למנה הבאה. בהמשך נסה לחזור לזמני הנטילה הרגילים. יש להיוועץ ברופא, אם אינך בטוח. יש להקפיד שבין מנה למנה יהיה הפרש של לפחות 8 שעות. אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על המנה שנשכחה. יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

**אם אתה מפסיק את נטילת התרופה:** אם אינך צריך עוד טיפול, יש להתייעץ עם הרופא, שינחה אותך כיצד לרדת בהדרגה במינון היומי, כדי להוריד את הסיכון לתסמיני גמילה כגון: חוסר מנוחה, הזעה, הזעת יתר, כאבי שרירים.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שאתה נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

#### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בטרגין עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

**יש לפנות מיד לרופא או לחדר מיון אם מופיעות תופעות הלוואי הבאות:**

- דיכוי נשימתי (נשימה איטית ושיטחית). דיכוי נשימתי הוא הסכנה העיקרית **במקרים של מנת יתר**. תופעה זו עשויה להתרחש במיוחד בקשישים ומטופלים תשושים/חלשים.
- ירידה חמורה בלחץ הדם.

#### **תופעות לוואי נוספות:**

**תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100):** כאב בטן, עצירות, שלשולים, יובש בפה, הפרעות בעיכול, הקאות, בחילות, גזים, ירידה בתיאבון (עד לאיבוד תיאבון), סחרחורת או תחושת סחרור, כאב ראש, גלי חום, חולשה לא רגילה, עייפות/תשישות, תגובות עוריות כגון גירוד או פריחה, הזעת יתר, ורטיגו, קשיי שינה, נמנום.

**תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 1,000):** נפיחות בבטן, מחשבות לא רגילות, חרדה, בלבול, דיכאון, עצבנות, כאב/לחץ בחזה (במיוחד אם אתה כבר סובל ממחלת לב כלילית), ירידה או עליה בלחץ הדם, תסמיני גמילה כגון אי-שקט; עילפון, חוסר אנרגיה, צמא, שינויים בטעם, פלפיטציות (הרגשת דפיקות לב), כאבים (קוליק) במרה, תעוקת לב, תחושה כללית רעה, כאב, התנפחות הידיים, הקרסוליים או כפות הרגליים; קשיי ריכוז, ליקוי בדיבור, רעד, קוצר נשימה או קשיי נשימה, חוסר מנוחה, צמרמורות, עליה באנזימי הכבד, ירידה בחשק המיני, נזלת, שיעול, תגובות של רגישות יתר או אלרגיה, ירידה במשקל, עליה בסיכון לפגיעות מתאונות, דחף מוגבר למתן שתן; כאבי שרירים, התכווצויות או עוויתות בשרירים; ליקויים בראיה, פרכוסים (במיוחד בחולי אפילפסיה או במטופלים עם נטיה לפרכוסים).

**תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 10,000):** עליית דופק, שינויים דנטליים (בשיניים), עליה במשקל, פיהוקים, תלות בתרופה.

**תופעות לוואי ששכיחות אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):** תחושת שמחה קיצונית (אופוריה), נמנום עמוק (סדציה), בעיות בזיקפה, סיוטים, הזיות, נשימה שיטחית, קושי במתן שתן (אצירת שתן), נימול, גיהוקים, **תוקפנות (עבר מתופעות ספציפיות לאוקסיקודון)**. **בעיות נשימה במהלך שינה (תסמונת דום נשימה בשינה - sleep apnea).**

**תופעות לוואי נוספות שנצפו בשימוש בתכשירים המכילים אוקסיקודון בלבד כחומר פעיל:**

הקטנת גודל האישונים בעיניים, ירידה ברפלקס השיעול, **התכווצות שרירי הסימפונות**.

**תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100):** שינויים בהתנהגות/אישיות או במצב הרוח, עליה או ירידה בפעילות, שיהוקים.

**תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 1,000):** מיגרנות, עליה במתח השרירים, התכווצויות שרירים בלתי רצוניות, **תלות בתרופה (קיים בתופעות ספציפיות לתכשיר)**, חסימת מעיים, יובש בעור, סבילות לתרופה, ירידה בתחושתיות לכאב או מגע, ליקויים בקואורדינציה, שינויים בקול, אצירת נוזלים (בצקות), ליקויים בשמיעה, כיבים/דלקת בפה, קשיים בבליעה, כאבים בחניכיים, תפיסת מציאות מוטעית, אדמומיות בעור, הרחבת כלי דם, התייבשות, אי-שקט, ירידה ברמות הורמוני המין (שעלולים להשפיע על ייצור הזרע בגברים או מחזור הווסת בנשים).

**תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 10,000):** אורטיקריה (פריחה מגרדת), זיהומים כגון הרפס או פצעי חום (יכולים להופיע כשלפוחיות סביב הפה או אברי המין), תיאבון מוגבר, צואה שחורה (דמית), דימום מהחניכיים.

**תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):** תגובה אלרגית כללית חמורה (תגובה אנאפילקטית), עליה ברגישות לכאב, היעדר מחזור ווסת בנשים, תסמיני גמילה ביילוד, **תוקפנות (עבר לתופעות ספציפיות לתכשיר)**; בעיות בזרימת המרה, עששת.

**אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.**

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://sideeffects.health.gov.il/>

#### 5 . איך לאחסן את התרופה?

מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.

כאשר אינך זקוק עוד לטבליות, התייעץ עם הרוקח על אופן סילוקן.

- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.

- תנאי אחסון: טרגין 10, 20, 30 ו-40 יש לאחסן מתחת ל- 25°C. טרגין 5 יש לאחסן מתחת ל- 25°C באריזה המקורית.

## 6. מידע נוסף

### • נוסף על החומרים הפעילים, הטבליות מכילות גם:

**טרגין 5:** כל טבליה מכילה כ- 69 מ"ג לקטוז ובנוסף:

Stearyl alcohol, ethylcellulose, talc, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, hydroxypropylcellulose, brilliant blue FCF (E133).

**טרגין 10:** כל טבליה מכילה כ- 62 מ"ג לקטוז ובנוסף:

Stearyl alcohol, ethylcellulose, talc, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, povidone.

**טרגין 20:** כל טבליה מכילה כ- 52 מ"ג לקטוז ובנוסף:

Stearyl alcohol, ethylcellulose, talc, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, povidone, iron oxide red (E172).

**טרגין 30:** כל טבליה מכילה כ- 37 מ"ג לקטוז ובנוסף:

Stearyl alcohol, ethylcellulose, talc, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, povidone, iron oxide yellow (E172) iron oxide black (E172) iron oxide red (E172).

**טרגין 40:** כל טבליה מכילה כ- 104 מ"ג לקטוז ובנוסף:

Stearyl alcohol, ethylcellulose, talc, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, povidone, iron oxide yellow (E172).

### • כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?

טבליות מאורכות (קפלויות) מצופות. בצדן האחד מוטבע 'OXN' ובצידן השני מוטבע חוזק הטבליה (5, 10, 20, 30 או 40 בהתאמה). צבע הטבליות: טרגין 5- כחול, טרגין 10- לבן, טרגין 20- ורוד, טרגין 30- חום, טרגין 40- צהוב. כל קופסה מכילה 20 טבליות באריזת מגשיות.

**בעל הרישום:** מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301

**מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:**

**טרגין 5-1439833120; טרגין 10-1399531636; טרגין 20-1399631637;**

**טרגין 30-1604335262; טרגין 40-1439933122**

נערך במאי 2021 בהתאם להנחיות משרד הבריאות.

לשם הפשטות והקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר, אך התרופה מיועדת לשני המינים.

I-165009-rev 10