

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ת

חברת תרו מבקשת להודיעכם כי עלון לרופא ועלון לצרכן של התכשיר Percocet 5, 10 Tablets עודכנו.

בהודעה זו מצוינים רק הסעיפים בהם נעשו שינויים מהותיים בעלון לצרכן ובעלון לרופא. תוספות סומנו בצבע אדום, מחיקות בצבע כחול. העלוניים המעודכנים נשלחו למשרד הבריאות לצורך פרסומם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות: www.health.gov.il וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום: תרו אינטרנשיונל בע"מ, רחוב הקיטור 14, ת.ד. 10347 מפרץ חיפה 2624761.

בברכה,
מרינה גולדמן
רוקחת ממונה

Percocet 5, 10, tablets

מרכיבים פעילים:

oxycodone 5 or 10 mg
paracetamol 325 mg

ההתוויה המאושרת לתכשיר:

For the relief of moderate to moderately severe pain.

עדכונים בעלון לצרכן

התרופה עלולה לגרום להתמכרות ולשימוש לרעה; התרופה עלולה לגרום לדיכוי נשימתי מסכן חיים; יש להרחיק מהישג ידם של ילדים. חשיפה לא מכוונת עלולה לסכן חיים; שימוש ממושך בתרופה במהלך היריון עלול לגרום לתופעה של תסמונת גמילה בילוד; התרופה מכילה פרצטמול שעלול לגרום לרעילות כבדית; שימוש במקביל עם תרופות נוספות עלול לשנות את ריכוז פרקוסט בדם ולגרום לתופעות לוואי (מידע נוסף בפרק 2 "לפני שימוש בתרופה").

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

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.

ודא כי הינך מכיר את שם התרופה, המינון שהינך לוקח, תדירות המתן, משך הטיפול, תופעות הלוואי והסיכונים הפוטנציאליים.

מידע נוסף אודות הסיכון לתלות ולהתמכרות ניתן למצוא בקישור:

תרו תעשייה רוקחת בע"מ

הקיטור 14,

ת.ד. 10347, מפרץ חיפה 2624761

טל: 04-8475700

פקס: 04-8727165

2. לפני שימוש בתרופה:

☒ אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה סובל מאסתמה ברונכיאלית חמורה או חריפה בסביבה לא מבוקרת או כאשר אין בנמצא ציוד החייאה. ~~או מהפרקריביה (עודף פחמן דו-חמצני בדם).~~
- אתה סובל מחסימת מעיים או שיש חשד לכך או שאתה סובל מהיצרות של הקיבה או המעיים.
- הינך בהיריון או מיניקה (אלא אם כן התקבלה מהרופא הוראה אחרת).

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

- השימוש בפרקוסט, גם במינונים המומלצים, הינו בעל פוטנציאל להתמכרות ושימוש לרעה אשר עלולים לגרום למנת יתר ולמוות. הסיכון לתופעות אילו עולה בשימוש מקביל של פרקוסט עם אלכוהול או מדכאים אחרים של מערכת העצבים המרכזית. שימוש ממושך עלול לגרום לתלות! אין לתת את התרופה לאדם אחר. יש להגן מפני גניבה ושימוש לרעה. אין להפסיק את התרופה בבת אחת על מנת להימנע מתסמונת גמילה (ראה סעיף "אם אתה מפסיק את נטילת התרופה").
- השימוש בפרקוסט עלול לגרום לדיכוי נשימתי מסכן חיים, אפילו כאשר נלקח לפי המינונים המומלצים. הסיכון לדיכוי נשימתי גדל בתחילת הטיפול או לאחר הגדלת המינון. מטופלים הסובלים ממחלת ריאות חסימתית כרונית חמורה, לב ריאתי (הגדלה וכשל של החדר הימני של הלב, בדרך-כלל עקב מחלת ריאות כרונית), קיבולת ריאות נמוכה באופן משמעותי, היפוקסיה (חוסר בחמצן), היפרקפניה (עודף פחמן דו חמצני), או מדיכוי נשימתי שקיים טרם הטיפול נמצאים בסיכון מוגבר לדחף נשימתי מופחת, כולל דום נשימה, אפילו במינונים מומלצים של פרקוסט. דיכוי נשימתי שאינו מזוהה ומטופל בזמן עלול להוביל לדום נשימה ולמוות. כמו כן, דיכוי נשימתי כתוצאה משימוש באופיואידים עלול לגרום לעודף פחמן דו חמצני בדם ולהחמיר את אפקט הסדציה שלהם. אם זוהה דיכוי נשימתי או התפתחו קשיי נשימה יש לפנות לעזרה רפואית.
- נטילה לא מכוונת של פרקוסט, במיוחד על ידי ילדים, עלולה לגרום לדיכוי נשימתי ומוות. יש לאחסן את התרופה בצורה בטוחה, הרחק מהישג ידם של ילדים. במקרה של נטילה לא מכוונת, יש לפנות מיד לחדר המיון.
- שימוש ממושך בתרופה במהלך היריון, לכל מטרה (רפואית או לא), עלול לגרום לתלות פיזית של היילוד ולתסמונת גמילה ביילוד זמן קצר לאחר הלידה, אשר בניגוד לתסמונת גמילה אצל מבוגרים, עלולה להיות מסכנת חיים אם לא מזוהה ומטופלת בזמן.
- שימוש במקביל של פרקוסט עם תרופות מסוג בנזודיאזפינים או מדכאי מערכת עצבים מרכזית אחרים כולל אלכוהול, עלול לגרום ללחץ דם נמוך, לסדציה עמוקה, דיכוי נשימתי, קומה (תרדמת) ומוות. אין להשתמש בתרופות אלו במקביל ללא השגחת רופא. (ראה סעיף "אינטרקציות/תגובות בין תרופתיות").
- שימוש במקביל בפרקוסט עם תרופות המעכבות ציטוכרום P450 3A4 ו-P450 2D6 בכבד (כגון אריתרומיצין, קטוקונאזול, ריטונאוור ועוד) עלול להעלות את ריכוז אוקסיקודון בדם ולהגביר את תופעות הלוואי או להאריך את זמן הופעתן ולגרום לדיכוי נשימתי מסכן חיים. זאת במיוחד כאשר מוסיפים את התרופה המעכבת לאחר הגעה למינון יציב של פרקוסט. באותו אופן, הפסקה של תרופה המגבירה את פעילות ציטוכרום P450 3A4 בכבד (כגון ריפאמפיין, קארבמזפין ופניטואין) עלולה לגרום לעלייה בריכוזי פרקוסט בדם ולהגביר את תופעות הלוואי או להאריך את זמן הופעתן.
- לחילופין, שימוש במקביל עם תרופות המגבירות את פעילות ציטוכרום P450 3A4 בכבד או הפסקה של תרופה המעכבת את פעילות ציטוכרום P450 3A4 בכבד, עלולים לגרום להורדת ריכוזי פרקוסט בדם, לירידה ביעילות התרופה או לתסמונת גמילה במטופל שפיתח תלות בפרקוסט.
- פרקוסט עלול לגרום לאי ספיקת בלוטת יותרת הכליה, מצב אשר עלול להיות מסכן חיים. סימנים לכך יכולים להיות: בחילה, הקאות, חוסר תיאבון, עייפות, חולשה, סחרחורת ולחץ דם נמוך. אם תסמינים אלו מתקיימים יש לפנות לעזרה רפואית בהקדם.
- לתרופות אופיואידיות יש נטייה להעלות את ריכוז הפחמן הדו חמצני וכתוצאה מכך את הלחץ התוך גולגולתי. לחץ תוך גולגולתי קודם או גידולים במוח עלולים להחמיר את המצב.
- התרופה עלולה להקשות על אבחנה או למסך חמורות במצב המטופלים עם פציעות בראש. יש להימנע משימוש במטופלים עם הכרה מעורפלת או בקומה (תרדמת).

תרו תעשייה רוקחית בע"מ

הקיטור 14,

ת.ד. 10347, מפרץ חיפה 2624761

טל: 04-8475700

פקס: 04-8727165

- פרצטמול עלול לגרום נזק לכבד ולאי-ספיקת כבד חריפה, ולעיתים אף יכול לגרום לצורך בהשתלת כבד ולמוות כאשר:
- ניתן לתקופה ממושכת.
- אין להשתמש בתרופה זו לעיתים קרובות בלי להיוועץ ברופא.
- יש להמנע מנטילת משככי כאבים נוספים ממשפחת האופיואידים (כגון: פנטוזין, גלופין, בוטרפאנול ובופרנורפין) ביחד עם פרקוסט. שימוש בתרופות אלו בשילוב עם השימוש בפרקוסט עלול להוריד את אפקט נוגד הכאבים של פרקוסט ו/או לגרום לתסמונת גמילה.
- יש להשתמש בזהירות בחולים קשישים, כחולים או חלשים, מכיוון שאוכלוסיות אלו בסיכון גבוה לדיכוי נשימתי מסכן חיים.
- אם פיתחת בעבר תופעות לוואי עוריות כתוצאה מנטילת תכשירים המכילים פרצטמול, אין ליטול תכשירים המכילים פרצטמול, כדי שלא יגרמו שוב לתופעות עוריות חמורות. במקרים נדירים, פרצטמול עלול לגרום לתופעות לוואי עוריות חמורות כגון exanthemous pustulosis (AGEP), תסמונת סטיבנס-ג'ונסון (SJS) ו-toxic epidermal necrolysis (TEN) שיכולות לגרום למוות. יש להפסיק את השימוש בתרופה לאור ההופעה הראשונה של פריחה עורית או סימנים נוספים של רגישות יתר.
- דווחו מקרים של רגישות יתר, אנפילקסיס, בשימוש בפרצטמול. סימנים לכך כוללים: התנפחות של הפנים, הפה, הגרון, מצוקה נשימתית, אורטיקריה (סרפדת), פריחה, גרד והקאות. במקרים נדירים דווח על אנפילקסיס בו נדרש טיפול חירום. עם הופעת אחד הסימנים הללו יש להפסיק את התרופה מיד ולפנות לטיפול רפואי.
- אוקסיקודון ותרופות נוספות ממשפחת האופיואידים גורמים לירידה בתנועתיות המעיין ועלולים לגרום לעצירות חמורה.
- יש להיזהר במתן התרופה לחולים עם בעיות בלבב או כיס המרה. אופיואידים עלולים לגרום לעלייה ברמת האנזים עמילאז בדם.
- פרקוסט עלול לגרום לתסמונת סרטונין, שהינה תסמונת נדירה אך מסכנת חיים, כתוצאה משימוש במקביל של אופיואידים עם תרופות סרטונרגיות כגון SNRI/SSRI (מעלות רמת סרטונין), TCA's, טריפטנים, חוסמי 5-HT₃, תרופות המשפיעות על מערכת ההולכה העצבית של סרטונין (כגון מירטאזאפין, טראזודון, טראמאדול), מעכבי מונואמין אוקסידאז (MAOI) (המשמשים לטיפול בהפרעות פסיכיאטריות) וחומרים אחרים כגון לינזוליד ומתילן כחול לעירוי. יש לדווח לרופא אם אתה משתמש או מתכוון להשתמש בתרופות סרטונרגיות. אם מתפתחים סימנים לתסמונת יש לפנות לעזרה רפואית מיד.
- שימוש במקביל של אופיואידים ותרופות מעכבות מונואמין אוקסידאז (MAOI), כגון פנלזין, טראנילציפרומין ולינזוליד עלולים לגרום לתסמונת סרטונין או לרעילות אופיואידים (כגון דיכוי נשימתי או תרדמת). השימוש בפרקוסט אינו מומלץ למשתמשים בתרופות MAOI או למטופלים שהפסיקו את השימוש בתרופות MAOI בטווח של 14 ימים.
- עליך להודיע לרופא המטפל על נטילת תרופה זו לפני כל ניתוח (כולל ניתוח שיניים) או טיפול דחוף.
- יש להימנע מלקיחת מינון גבוה (בגבול המומלץ) של תרופה זו בזמן צום.

לפני הטיפול בפרקוסט ספר לרופא אם:

אתה סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד מערכת הנשימה או הריאות [כגון אסתמה, היפוקסיה (חוסר בחמצן), היפרקפניה (עודף פחמן דו חמצני), דיכוי נשימתי, מחלת ריאות חסימתית כרונית, לב ריאתי (הגדלה וכשל של החדר הימני של הלב, בדרך-כלל עקב מחלת ריאות כרונית)]; אתה סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד הכבד או הכליה/מערכת השתן או אם אתה סובל מבעיות במתן שתן; אתה סובל או סבלת בעבר מפגיעה בראש, מלחץ תוך גולגולתי מוגבר או מגידולים במוח, נגעים בתוך הגולגולת; אתה סובל או סבלת בעבר ממחלת מעיים זיהומית חריפה; אתה סובל או סבלת בעבר מזהבת; אתה סובל מבעיות נפשיות כתוצאה מהשפעת חומרים רעילים (פסיכואידים); אתה או מישהו ממשפחתך סובל או סבל משימוש לרעה בחומרים כימיים (כולל התמכרות לסמים או לאלכוהול); אתה או מישהו ממשפחתך סובל או סבל ממחלת נפש (כגון דיכאון); אתה סובל מבעיות חריפות בבטן.

אינטרקציות/תגובות בין תרופתיות

תרו תעשיה רוקחית בע"מ

הקיטור 14,

ת.ד. 10347, מפרץ חיפה 2624761

טל: 04-8475700

פקס: 04-8727165

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 המעכבות את האנזים בכבד ציטוכרום P450 3A4 ו-P450 2D6 כגון: אריתרומיצין, קטוקונאזול, וריטונאוור (ראה סעיף "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה"); תרופות המשפיעות על רמות הסרוטונין כמו: תרופות ממשפחת SSRIs, SNRIs, נוגדי דיכאון טריציקליים, טריפטנים, אנטגוניסטים לרצפטור 5-HT₃, תרופות נוספות המשפיעות על מערכת הסרוטונין (כמו: מירטזפין, טראזודון, טראמדול), מעכבי מונואמין אוקסידאז (MAOI) המיועדים לטיפול בהפרעות פסיכיאטריות ומעכבי מונואמין אוקסידאז אחרים (כגון: לינזוליד, מתילן בלו במתן תוך ורידי, פנלזין, טראנילציפרומין). שימוש בתרופות אלה עם אופיואידים עלול לגרום לסינדרום סרוטונין; ספר לרופא אם השתמשת בתרופות MAOI ב-14 הימים האחרונים. שימוש בתרופות אלה עם אופיואידים עלול לגרום לסינדרום סרוטונין או רעילות אופיואידים (דיכוי נשימתי, קומה); תרופות נוספות ממשפחת האופיואידים: פנטוזין, נלבופין, בלטרקסין (בלורקס) ובוטורפנול – עלולים להקטין השפעה משככת כאבים של פרקוסט או לגרום לתסמיני גמילה; תרופות אנטי-כולינרגיות – שימוש במקביל של התרופה עם תרופות אנטי-כולינרגיות עלול להגביר אצירת שתן ו/או עצירות חמורה, שעלולים לגרום לחסימת מעיים; גלולות למניעת היריון-מצמצמות את זמן מחצית החיים של פרצטמול ומסייעות לפינוי מהיר מהפלזמה; פחם פעיל – גורם לצמצום הספיגה של פרצטמול כאשר נלקח מיד לאחר מינון יתר; לאמוטריג'ין – השימוש בפרקוסט עלול לגרום לצמצום בהשפעות התרופיות של לאמוטריג'ין עקב הורדת ריכוזו בדם.

כל אחד מהמרכיבים של פרקוסט (אוקסיקודון ופרצטמול) עלולים להשפיע על תוצאות בדיקות לגילוי מוקדם של קוקאין או מריחואנה בשתן. יש להשתמש בבדיקות ספציפיות יותר על מנת לוודא הימצאות של חומרים אלו בגוף.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול:

אין לצרוך אלכוהול – שתיית אלכוהול בזמן השימוש בתרופה עלולה להגביר את הסיכון לפגיעה בכבד. כמו כן, שימוש במקביל באלכוהול עלול להגביר את ההשפעה של דיכוי מערכת העצבים המרכזית, סדציה, דיכוי נשימתי וסיכון למוות.

היריון, הנקה ופוריות:

פרקוסט עלול לגרום לנזק לעובר. אם את בהיריון או מתכננת להיכנס להיריון יש להיוועץ ברופא לפני השימוש בתרופה.

אופיואידים יכולים לעבור לעובר ועלולים לגרום לדיכוי נשימתי בעובר. כמו כן, אופיואידים עלולים לגרום לתלות בעובר. לאחר הלידה, היילוד עלול לסבול מתסמיני גמילה חמורים אשר יכולים להיות מסכני חיים. סימנים לתסמונת גמילה ביילוד כוללים עצבנות, היפראקטיביות ודפוסי שינה חריגים, בכי צורם, צמרמורת, הקאות, שלשולים וחוסר עלייה במשקל. התפרצות, משך וחומרת תסמונת הגמילה ביילוד תלויים באופיואיד הספציפי שבו השתמשו, משך השימוש, התדירות והכמות בו השתמשה האם לאחרונה וקצב פירוק החומר על ידי היילוד. תינוקות שנולדו לאמהות בעלות תלות באופיואידים יפתחו תלות בעצמם ועלולים לסבול מקשיי נשימה וסימני גמילה.

פרקוסט אינו מומלץ לנשים במהלך לידה ומיד לפני שהן כורעות ללדת בגלל האפשרות לדיכוי נשימתי של היילוד. משככי כאבים אופיואידים, ביניהם פרקוסט, עלולים להאריך את זמן הלידה עקב החלשת חוזק, משך ותכיפות הצירים. עם זאת, אפקט זה אינו עקבי ושימוש בפרקוסט יכול גם לקצר את הלידה.

בדרך כלל, אין להיניק בזמן השימוש בתרופה בגלל האפשרות להשפעה מרגיעה ודיכוי נשימתי של היילוד.

הרופא ישקול את היתרונות של ההנקה כמו התפתחות ובריאות התינוק אל מול הצורך הרפואי של האם והחסרונות של תופעות הלוואי בתינוקות היונקים מאמהות המטופלות בפרקוסט. אוקסיקודון, אחד מהחומרים הפעילים בתרופה, מופרש בחלב האם בריכוזים נמוכים והיו דיווחים נדירים של ישונויות, עייפות וקשיי נשימה בתינוקות של נשים מיניקות אשר נטלו את התרופה. בנוסף, תסמיני גמילה עלולים להופיע בתינוקות יונקים כאשר האם מפסיקה ליטול את התרופה או כאשר האם מפסיקה את ההנקה. גם פרצטמול מופרש בחלב אם בריכוזים נמוכים.

שימוש כרוני באופיואידים עלול לגרום לפגיעה בפוריות. לא ידוע אם פגיעה זו הפיכה.

נהיגה ושימוש במכוניות:

השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות וביכולת הפיזית והמנטלית הדרושה לביצוע פעולות מסוכנות, ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכוניות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת ערנות. **שימוש מקביל של פרקוסט עם תרופות מסוג בנזודיאזפינים או עם תרופות מדכאות מערכת עצבים מרכזית נוספות מומלץ לא לנהוג ברכב או להפעיל מכוניות מסוכנות עד לקביעת ההשפעות של שילוב התרופות.**

שימוש בילדים:

היעילות והבטיחות בשימוש בילדים לא נבדקה.

תרופה זו מיועדת למבוגרים וילדים מעל גיל 6 שנים.

על ההורים לדווח לרופא המטפל על כל תופעות הלוואי וכן על כל תרופה נוספת הניתנת לילד.

שימוש בקשישים:

מטופלים קשישים (מעל גיל 65) עלולים להיות רגישים יותר לפרקוסט ולתופעות הלוואי שלו כאשר הסיכון הגדול ביותר הוא דיכוי נשימתי. יש להשתמש בזירות ובהתאם למינון שנרשם על ידי הרופא המטפל (ייתכן צורך במינון נמוך יותר). הרופא יתחשב בהשפעה מקבילה של מחלה או טיפול תרופתי ובשכיחות הגבוהה לתפקוד ירוד של הכבד, הכליות או הלב באוכלוסייה זו.

שימוש במטופלים עם תפקוד כבדי לקוי:

במטופלים עם תפקוד כבדי לקוי הרופא יתאים את המינון (ייתכן צורך במינון נמוך יותר) תוך כדי ניטור אחר תופעות לוואי כגון דיכוי נשימתי, סדציה ולחץ דם נמוך.

שימוש במטופלים עם תפקוד כלייתי לקוי:

במטופלים עם תפקוד כלייתי לקוי הרופא יתאים את המינון (ייתכן צורך במינון נמוך יותר) תוך כדי ניטור אחר תופעות לוואי כגון דיכוי נשימתי, סדציה ולחץ דם נמוך.

• אין להשתמש בתרופה זו לעיתים קרובות או לתקופה ממושכת (יותר מ-10 ימים) בלי להיוועץ ברופא.

• אין להפסיק בפתאומיות את השימוש בפרקוסט לאחר שהשתמשת בה במשך מספר שבועות. יש להיוועץ ברופא להפסקה הדרגתית בשימוש בתרופה.

• אין ללעוס! על מנת להקל על הבליעה, ניתן, במידת הצורך, לחצות את הטבליה לשימוש מידי. יש בלוע את שני החצאים יחד מייד לאחר החציה.

בדיקות ומעקב –

פרצטמול עלול לגרום לתוצאות שגויות של בדיקות ביתיות לגלוקוז (סוכר) בדם.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מייד לרופא או לחדר מיון של בית-חולים גם אם אתה חש בטוב, והבא אריזת התרופה איתך. הסימנים-למינון יתר של אוקסיקודון הם: היצרות של האישונים, דיכוי הנשימה **לירידה בקצב הנשימה** / או נפח הנשימה, הפרעה נשימתית בעיקר בזמן שינה **המתבטאת בהפסקות נשימה מרכזיות (נשימת ציין סטוק), כיחלון, אובדן הכרה, ישנוניות קיצונית המתקדמת לערפול הכרה או תרדמת, רפיון שרירי השלד, עור קר ולח, לעיתים בצקת בריאות, דופק איטי (ברדיקרדיה), לחץ דם נמוך, חסימה חלקית או מלאה של דרכי הנשימה, נחירות לא אופייניות ומוות.** במינון יתר חמור עלולים

להתרחש דום נשימה, קריסת מערכת הלב וכלי הדם, דום לב ומוות. סימנים נוספים הם התרחבות אישונים בשילוב עם היפוקסיה (חוסר בחמצן).

במינון יתר של פרצטמול, עלול להתרחש נמק כבדי תלוי מינון העשוי להיות מסכן חיים. כמו כן עלולים להתרחש נמק כלייתי, תרדמת כתוצאה מרמה נמוכה של סוכר בדם ובעיות קרישה. סימנים מוקדמים לפגיעה טוקסית בכבד הם: בחילה, הקאות, הזעת יתר ותחושת חולי כללית. סימנים קליניים ומעבדתיים לנמק כבדי עלולים להופיע רק 48-72 שעות לאחר נטילת התרופה.

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה

היוועץ ברופא לפני הפסקת טיפול ממושך במינון גבוה של התרופה. במטופלים אשר טופלו במשך מספר ימים עד שבועות יתרה ממספר שבועות ואינם זקוקים יותר לטיפול, יש להפסיק את הטיפול בתרופה באופן הדרגתי. הפסקה פתאומית או הורדת מינון משמעותית עלולים לגרום לתסמיני גמילה הכוללים: חוסר מנוחה, דמיעה, נזלת, פיהוקים, הזעת יתר, צמרמורות, כאבי שרירים והתרחבות האישונים, עצבנות, חרדה, כאבי גב, כאבי פרקים, חולשה, התכווצויות בטן, נדודי שינה, בחילה, אנורקסיה, הקאות, שלשולים, עלייה בלחץ הדם, בקצב הנשימה, או בקצב הלב, רגזנות, רעד, הפרשת רוק, התעטשות חמורה, חספוס רגעי של העור בתגובה לקור או פחד ("עור ברווז"), דיכאון.

תסמונת גמילה עלולה להתרחש גם כתוצאה משימוש בתרופות מדכאות פעילות אופיואידית (כגון נלוקסון, נאלמפן) או משככי כאבים אופיואידים אחרים בעלי מנגנונים שונים (פנטאזוקין, בוטורפאנול, נאלבופין, בופרנופין).

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בפרקוסט עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן. תופעות לוואי חמורות:

יש להפסיק את השימוש בתרופה ולפנות מייד לרופא אם:

אתה סובל מהפסקות נשימה זמניות (apnea); אתה סובל מדום נשימה (respiratory arrest); אתה סובל מדיכוי סירקולטורי (circulatory depression); אתה מפתח סינדרום סרטונין בשימוש במקביל עם תרופות שמשפיעות על שחרור סרטונין (מצב הנובע מעלייה מסוכנת ברמות הסרטונין בגוף, מאופיין בתופעות הבאות: עלייה בחום גוף, דופק מהיר, כאבים בחזה, כאב ראש, שינוי במצב מנטלי כגון בלבול, תנועות בלתי רצוניות, הזיות, רעד, צמרמורת, הרגשת התעלפות, הזעה, בחילה, שלשול, קישיון שרירים וקושי ללכת); אתה סובל מתגובות אלרגיות (כגון: התנפחות הפנים, השפתיים, הלשון, הגרון ו/או הגפיים, מצוקה נשימתית או קשיי בליעה, חרלת, פריחה, גרד והקאות), קוצר נשימה (תגובה אנפילקטית); פרצטמול יכול לגרום במקרים נדירים, להופעת מחלות עור חריפות שהסימנים שלהן יכולים להיות: אודם, פריחה, שלפוחיות, פגיעה עורית נרחבת. תופעות לוואי עוריות חריפות עלולות להופיע גם אם בעבר נטלת תכשירים המכילים את המרכיב הפעיל פרצטמול ללא בעיה. אם מופיעות תופעות לוואי עוריות, יש להפסיק הטיפול ולפנות לרופא באופן מיידי; מופיעים סימנים של שינויים במערכת הדם כגון: דימומים, חבורות, התפתחות דלקות ביתר קלות כתוצאה מירידה בתאי דם אדומים, ירידה בכמות הנויטרופילים, ירידה בכמות תסיות הדם, וירידה בכלל תאי הדם. דווחו גם מקרים נדירים של ירידה חדה ומסוכנת בתאי הלויקציטים (אגרנולוציטוזיס) בשימוש בפרצטמול.

תופעות לוואי נוספות:

תגובות אנדוקריניות: מחסור בהורמון המין הגברי (אנדרוגן) המתבטא בירידה בחשק המיני, באין אונות, היעדר וסת או אי פוריות; תגובות כלליות בגוף: תגובה אנפילקטית, תגובה אלרגית, תחושת חולי, תשישות, עייפות, כאבים בחזה, חום, חום גוף נמוך (היפותרמיה), צמא, כאב ראש, הזעה מוגברת, מנת יתר; תגובות במערכת כלי הדם: ירידה בכמויות תסיות הדם (תרומבוציטופניה), ירידה בזמנית במספר תאי הדם הלבנים, האדומים והטסיות בדם (פנציטופניה), ירידה במספר הנויטרופילים (סוג של תאי דם לבנים) ואנמיה המוליטית. מקרים נדירים של אגרנולוציטוזיס (מחסור חמור בתאי דם לבנים) דווחו בהקשר של שימוש בפרצטמול; תגובות של רגישות יתר: תגובה אלרגית חריפה (אנפילקסיס), התנפחות מהירה (בצקת) של העור (אנגיואדמה), אסתמה, עווית הסימפונות (ברונכוספזם), בצקת בגרון, חרלת (אורטיקריה), תגובה אלרגית (אנפילקטואיד); תגובות פסיכיאטריות: תלות בתרופה, שימוש לרעה בתרופה, סבילות לתרופה, נדודי שינה, בלבול, חרדה, אי-שקט, רמה מופחתת של הכרה, עצבנות, הזיות, דיכאון, התאבדות;



תגובות במערכת הנשימה: עווית הסימפונות, קוצר נשימה, עלייה בתדירות ועומק הנשימות, בצקת ריאות, נשימות מהירות, אספירציה (שאיפה) של חומרים זרים (מזון, רוק, חומצות) לדרכי הנשימה, איורור לא מספק (היפו ונטילציה), בצקת בגרון; תגובות עוריות: אדמומיות, חרלת, פריחה, הסמקה; אי ספיקת בלוטת יותרת הכליה (אדרנל); במינונים גבוהים, עלול להתרחש נמק כבדי תלוי מינון העשוי להיות מסכן חיים. כמו כן, נמק באבוביות הכליה ותדרמת היפוגליקמית עלולים להתרחש.

עדכונים בעלון לרופא

WARNING: ADDICTION, ABUSE, AND MISUSE; LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION; ACCIDENTAL INGESTION; NEONATAL OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME, CYTOCHROME P450 3A4 INTERACTION; HEPATOTOXICITY and RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH BENZODIAZEPINES OR OTHER CNS DEPRESSANTS

Addiction, Abuse, and Misuse

PERCOCET exposes patients and other users to the risks of opioid addiction, abuse, and misuse, which can lead to overdose and death. Assess each patient's risk prior to prescribing PERCOCET, and monitor all patients regularly for the development of these behaviors and conditions [see WARNINGS].

Life-Threatening Respiratory Depression

Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression may occur with use of PERCOCET. Monitor for respiratory depression, especially during initiation of PERCOCET or following a dose increase [see WARNINGS].

Accidental Ingestion

Accidental ingestion of PERCOCET, especially by children, can result in a fatal overdose of PERCOCET [see WARNINGS].

Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome

Prolonged use of PERCOCET during pregnancy can result in neonatal opioid withdrawal syndrome, which may be life-threatening if not recognized and treated, and requires management according to protocols developed by neonatology experts. If opioid use is required for a prolonged period in a pregnant woman, advise the patient of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available [see WARNINGS].

Cytochrome P450 3A4 Interaction

The concomitant use of PERCOCET with all cytochrome P450 3A4 inhibitors may result in an increase in oxycodone plasma concentrations, which could increase or prolong adverse reactions and may cause potentially fatal respiratory depression. In addition, discontinuation of a concomitantly used cytochrome P450 3A4 inducer may result in an increase in oxycodone plasma concentration. Monitor patients receiving PERCOCET and any CYP3A4 inhibitor or inducer [see CLINICAL PHARMACOLOGY, WARNINGS, PRECAUTIONS; Drug Interactions].

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 WARNINGS, PRECAUTIONS; Drug Interactions].

- Reserve concomitant prescribing of PERCOCET and benzodiazepines or other CNS depressants 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.



Effects on the Cardiovascular System

Oxycodone produces peripheral vasodilation which may result in orthostatic hypotension or **syncope**.

Effects on the Endocrine System

Opioids inhibit the secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, and luteinizing hormone (LH) in humans [see **ADVERSE REACTIONS**]. They also stimulate prolactin, growth hormone (GH) secretion, and pancreatic secretion of insulin and glucagon. Chronic use of opioids may influence the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leading to androgen deficiency that may manifest as symptoms as low libido, impotence, erectile dysfunction, amenorrhea, or infertility.

Effects on the Immune System

Opioids have been shown to have a variety of effects on components of the immune system. The clinical significance of these findings is unknown. Overall, the effects of opioids appear to be modestly immunosuppressive.

CONTRAINDICATIONS

PERCOCET is contraindicated in patients with:

- Significant respiratory depression (see **WARNINGS**)
- Acute or severe bronchial asthma in an unmonitored setting or in the absence of resuscitative equipment (see **WARNINGS**)
- **Known or suspected gastrointestinal obstruction**, including paralytic ileus (see **WARNINGS**)

WARNINGS

Life-Threatening Respiratory Depression

Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression has been reported with the use of opioids, even when used as recommended. Respiratory depression, if not immediately recognized and treated, may lead to respiratory arrest and death. Management of respiratory depression may include close observation, supportive measures, and use of opioid antagonists, depending on the patient's clinical status (see **OVERDOSAGE**). Carbon dioxide (CO₂) retention from opioid-induced respiratory depression can exacerbate the sedating effects of opioids.

While serious, life-threatening, or fatal respiratory depression can occur at any time during the use of PERCOCET, the risk is greatest during the initiation of therapy or following a dosage increase. Monitor patients closely for respiratory depression, especially within the first 24 to 72 hours of initiating therapy with and following dosage increases of PERCOCET.

To reduce the risk of respiratory depression, proper dosing and titration of PERCOCET are essential (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Overestimating the PERCOCET dosage when converting patients from another opioid product can result in a fatal overdose with the first dose.

Accidental ingestion of PERCOCET, especially by children, can result in respiratory depression and death due to an overdose of PERCOCET.

Respiratory depression is a hazard with the use of oxycodone, one of the active ingredients in PERCOCET tablets, as with all opioid agonists. Elderly and debilitated patients are at particular risk for respiratory depression as are non-tolerant patients given large initial doses of oxycodone or when oxycodone is given in conjunction with other agents that depress respiration. Oxycodone should be used with extreme caution in patients with acute asthma, chronic obstructive pulmonary disorder (COPD), cor pulmonale, or preexisting respiratory impairment. In such patients, even usual therapeutic doses of oxycodone may decrease respiratory drive to the point of apnea. In these patients alternative non-opioid

analgesics should be considered, and opioids should be employed only under careful medical supervision at the lowest effective dose.

In case of respiratory depression, a reversal agent such as naloxone hydrochloride may be utilized (see **OVERDOSAGE**).

Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome

Prolonged use of PERCOCET during pregnancy can result in withdrawal in the neonate. Neonatal opioid withdrawal syndrome, unlike opioid withdrawal syndrome in adults, may be life-threatening if not recognized and treated, and requires management according to protocols developed by neonatology experts. Observe newborns for signs of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly. Advise pregnant women using opioids for a prolonged period of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available (see **PRECAUTIONS; Information for Patients/Caregivers , Pregnancy**).

If opioid use is required for a prolonged period in a pregnant woman, advise the patient of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available (see **PRECAUTIONS; Information for Patients, Pregnancy**).

Risks of Concomitant Use or Discontinuation of Cytochrome P450 3A4 Inhibitors and Inducers

Concomitant use of PERCOCET with a CYP3A4 inhibitor, such as macrolide antibiotics (e.g., erythromycin), azole-antifungal agents (e.g., ketoconazole), and protease inhibitors (e.g., ritonavir), may increase plasma concentrations of oxycodone hydrochloride and prolong opioid adverse reactions, which may cause potentially fatal respiratory depression (see **WARNINGS**), particularly when an inhibitor is added after a stable dose of PERCOCET is achieved. Similarly, discontinuation of a CYP3A4 inducer, such as rifampin, carbamazepine, and phenytoin, in PERCOCET-treated patients may increase oxycodone plasma concentrations and prolong opioid adverse reactions. When using PERCOCET with CYP3A4 inhibitors or discontinuing CYP3A4 inducers in PERCOCET-treated patients, monitor patients closely at frequent intervals and consider dosage reduction of PERCOCET until stable drug effects are achieved (see **PRECAUTIONS; Drug Interactions**).

Concomitant use of PERCOCET with CYP3A4 inducers or discontinuation of an CYP3A4 inhibitor could decrease oxycodone hydrochloride plasma concentrations, decrease opioid efficacy or, possibly, lead to a withdrawal syndrome in a patient who had developed physical dependence to oxycodone hydrochloride. When using PERCOCET with CYP3A4 inducers or discontinuing CYP3A4 inhibitors, monitor patients closely at frequent intervals and consider increasing the opioid dosage if needed to maintain adequate analgesia or if symptoms of opioid withdrawal occur (see **PRECAUTIONS; Drug Interactions**).

Risks from Concomitant Use with Benzodiazepines or Other CNS Depressants

Profound sedation, respiratory depression, coma, and death may result from the concomitant use of PERCOCET with benzodiazepines or other CNS depressants (e.g., non-benzodiazepine sedatives/hypnotics, anxiolytics, tranquilizers, muscle relaxants, general anesthetics, antipsychotics, other opioids, alcohol). Because of these risks, reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.

Observational studies have demonstrated that concomitant use of opioid analgesics and benzodiazepines increases the risk of drug-related mortality compared to use of opioid analgesics alone. Because of similar pharmacological properties, it is reasonable to expect similar risk with the concomitant use of other CNS depressant drugs with opioid analgesics (see **PRECAUTIONS; Drug Interactions**).

If the decision is made to prescribe a benzodiazepine or other CNS depressant concomitantly with an opioid analgesic, prescribe the lowest effective dosages and minimum durations of concomitant use. In patients already receiving an opioid analgesic, prescribe a lower initial dose of the benzodiazepine or other CNS depressant than indicated in the absence of an opioid, and titrate based on clinical response. If



an opioid analgesic is initiated in a patient already taking a benzodiazepine or other CNS depressant, prescribe a lower initial dose of the opioid analgesic, and titrate based on clinical response. Follow patients closely for signs and symptoms of respiratory depression and sedation.

Advise both patients and caregivers about the risks of respiratory depression and sedation when PERCOCET is used with benzodiazepines or other CNS depressants (including alcohol and illicit drugs). Advise patients not to drive or operate heavy machinery until the effects of concomitant use of the benzodiazepine or other CNS depressant have been determined. Screen patients for risk of substance use disorders, including opioid abuse and misuse, and warn them of the risk for overdose and death associated with the use of additional CNS depressants including alcohol and illicit drugs.

Life-Threatening Respiratory Depression in Patients with Chronic Pulmonary Disease or in Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients

The use of PERCOCET in patients with acute or severe bronchial asthma in an unmonitored setting or in the absence of resuscitative equipment is contraindicated.

Patients with Chronic Pulmonary Disease: PERCOCET-treated patients with significant chronic obstructive pulmonary disease or cor pulmonale, and those with a substantially decreased respiratory reserve, hypoxia, hypercapnia, or pre-existing respiratory depression are at increased risk of decreased respiratory drive including apnea, even at recommended dosages of PERCOCET (see **WARNINGS; Life Threatening Respiratory Depression**).

Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients: Life-threatening respiratory depression is more likely to occur in elderly, cachectic, or debilitated patients because they may have altered pharmacokinetics or altered clearance compared to younger, healthier patients (see **WARNINGS; Life Threatening Respiratory Depression**).

Monitor such patients closely, particularly when initiating and titrating PERCOCET and when PERCOCET is given concomitantly with other drugs that depress respiration (see **WARNINGS; Life Threatening Respiratory Depression**). Alternatively, consider the use of non-opioid analgesics in these patients.

Adrenal Insufficiency

Cases of adrenal insufficiency have been reported with opioid use, more often following greater than one month of use. Presentation of adrenal insufficiency may include non-specific symptoms and signs including nausea, vomiting, anorexia, fatigue, weakness, dizziness, and low blood pressure. If adrenal insufficiency is suspected, confirm the diagnosis with diagnostic testing as soon as possible. If adrenal insufficiency is diagnosed, treat with physiologic replacement doses of corticosteroids. Wean the patient off of the opioid to allow adrenal function to recover and continue corticosteroid treatment until adrenal function recovers. Other opioids may be tried as some cases reported use of a different opioid without recurrence of adrenal insufficiency. The information available does not identify any particular opioids as being more likely to be associated with adrenal insufficiency.

Head Injury and Increased Intracranial Pressure

The respiratory depressant effects of opioids include carbon dioxide retention and secondary elevation of cerebrospinal fluid pressure, and may be markedly exaggerated in the presence of head injury, other intracranial lesions or a pre-existing increase in intracranial pressure. Oxycodone produces effects on pupillary response and consciousness which may obscure neurologic signs of worsening in patients with head injuries.

Severe Hypotension

PERCOCET may cause severe hypotension including orthostatic hypotension and **syncope** in ambulatory patients. There is increased risk in patients whose ability to maintain blood pressure has already been compromised by a reduced blood volume or concurrent administration of certain CNS depressant drugs (e.g. phenothiazines or general anesthetics) [see **PRECAUTIONS; Drug Interactions**]. **Monitor these**

תרו תעשיה רוקחית בע"מ

הקיטור 14,

ת.ד. 10347, מפרץ חיפה 2624761

טל: 04-8475700

פקס: 04-8727165



patients for signs of hypotension after initiating or titrating the dosage of PERCOCET. In patients with circulatory shock PERCOCET may cause vasodilatation that can further reduce cardiac output and blood pressure. **Avoid the use of PERCOCET with circulatory shock.**

Oxycodone, like all opioid analgesics of the morphine type, should be administered with caution to patients in circulatory shock, since vasodilation produced by the drug may further reduce cardiac output and blood pressure. Oxycodone may produce orthostatic hypotension in ambulatory patients.

Risks of Use in Patients with Increased Intracranial Pressure, Brain Tumors, Head Injury, or Impaired Consciousness

In patients who may be susceptible to the intracranial effects of CO₂ retention (e.g., those with evidence of increased intracranial pressure or brain tumors), PERCOCET may reduce respiratory drive, and the resultant CO₂ retention can further increase intracranial pressure. Monitor such patients for signs of sedation and respiratory depression, particularly when initiating therapy with PERCOCET.

Opioids may also obscure the clinical course in a patient with a head injury. Avoid the use of PERCOCET in patients with impaired consciousness or coma.

Risks of Use in Patients with Gastrointestinal Conditions

PERCOCET is contraindicated in patients with known or suspected gastrointestinal obstruction, including paralytic ileus.

The administration of PERCOCET, or other opioids may obscure the diagnosis or clinical course in patients with acute abdominal conditions.

The oxycodone in PERCOCET may cause spasm of the sphincter of Oddi. Opioids may cause increases in serum amylase. **Monitor patients with biliary tract disease, including acute pancreatitis, for worsening symptoms.**

Increased Risk of Seizures in Patients with Seizure Disorders

The oxycodone in PERCOCET may increase the frequency of seizures in patients with seizure disorders, and may increase the risk of seizures occurring in other clinical settings associated with seizures. **Monitor patients with a history of seizure disorders for worsened seizure control during PERCOCET therapy.**

Withdrawal

Avoid the use of mixed agonist/antagonist (e.g., pentazocine, nalbuphine, and butorphanol) or partial agonist (e.g., buprenorphine) analgesics in patients who are receiving a full opioid agonist analgesic, including PERCOCET. In these patients, mixed agonist/antagonist and partial analgesics may reduce the analgesic effect and/or precipitate withdrawal symptoms.

When discontinuing PERCOCET, gradually taper the dosage [see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**]. Do not abruptly discontinue PERCOCET [see **DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**].

Risks of Driving and Operating Machinery

PERCOCET may impair the mental or physical abilities needed to perform potentially hazardous activities such as driving a car or operating machinery. Warn patients not to drive or operate dangerous machinery unless they are tolerant to the effects of PERCOCET and know how they will react to the medication [see **PRECAUTIONS; Information for Patients /Caregivers**].

Addiction, Abuse, and Misuse

Inform patients that the use of PERCOCET, even when taken as recommended, can result in addiction, abuse, and misuse, which can lead to overdose and death (see **WARNINGS**). Instruct patients not to share PERCOCET with others and to take steps to protect PERCOCET from theft or misuse.



Life-Threatening Respiratory Depression

Inform patients of the risk of life-threatening respiratory depression, including information that the risk is greatest when starting PERCOCET or when the dosage is increased, and that it can occur even at recommended dosages (see **WARNINGS**). Advise patients how to recognize respiratory depression and to seek medical attention if breathing difficulties develop.

Accidental Ingestion

Inform patients that accidental ingestion, especially by children, may result in respiratory depression or death (see **WARNINGS**). Instruct patients to take steps to store PERCOCET securely. In the case of accidental ingestions, emergency medical care should be sought immediately.

Serotonin Syndrome

Inform patients that opioids could cause a rare but potentially life-threatening condition resulting from concomitant administration of serotonergic drugs. Warn patients of the symptoms of serotonin syndrome and to seek medical attention right away if symptoms develop. Instruct patients to inform their healthcare providers if they are taking, or plan to take serotonergic medications (see **PRECAUTIONS; Drug Interactions**).

Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI) Interaction

Inform patients to avoid taking PERCOCET while using any drugs that inhibit monoamine oxidase. Patients should not start MAOIs while taking PERCOCET Tablets [see **PRECAUTIONS; Drug Interactions**].

Adrenal Insufficiency

Inform patients that opioids could cause adrenal insufficiency, a potentially life-threatening condition. Adrenal insufficiency may present with non-specific symptoms and signs such as nausea, vomiting, anorexia, fatigue, weakness, dizziness, and low blood pressure. Advise patients to seek medical attention if they experience a constellation of these symptoms (see **WARNINGS**).

Important Administration Instructions

Instruct patients how to properly take PERCOCET [see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, WARNINGS**].

Advise patients not to adjust the medication dose themselves and to consult with their healthcare provider prior to any dosage adjustment. Advise patients who are treated with PERCOCET for more than a few weeks not to abruptly discontinue the medication. Advise patients to consult with their physician for a gradual discontinuation dose schedule to taper off the medication.

Hypotension

Inform patients that PERCOCET may cause orthostatic hypotension and syncope. Instruct patients how to recognize symptoms of low blood pressure and how to reduce the risk of serious consequences should hypotension occur (e.g., sit or lie down, carefully rise from a sitting or lying position) [see **WARNINGS**].

Pregnancy

Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome

Inform female patients of reproductive potential that prolonged use of PERCOCET during pregnancy can result in neonatal opioid withdrawal syndrome, which may be life-threatening if not recognized and treated (see **WARNINGS, PRECAUTIONS; Pregnancy**)

תרו תעשיה רוקחית בע"מ

הקיטור 14,

ת.ד. 10347, מפרץ חיפה 2624761

טל: 04-8475700

פקס: 04-8727165



Embryo-Fetal Toxicity

Inform female patients of reproductive potential that PERCOCET can cause fetal harm and to inform the healthcare provider of a known or suspected pregnancy (see **PRECAUTIONS; Pregnancy**).

Lactation

Advise nursing mothers to monitor infants for increased sleepiness (more than usual), breathing difficulties, or limpness. Instruct nursing mothers to seek immediate medical care if they notice these signs (see **PRECAUTIONS; Nursing Mothers**).

Infertility

Inform patients that chronic use of opioids may cause reduced fertility. It is not known whether these effects on fertility are reversible [see **ADVERSE REACTIONS**].

Driving or Operating Heavy Machinery

Inform patients that PERCOCET may impair the ability to perform potentially hazardous activities such as driving a car or operating heavy machinery. Advise patients not to perform such tasks until they know how they will react to the medication [see **PRECAUTIONS**].

Constipation

Advise patients of the potential for severe constipation, including management instructions and when to seek medical attention [see **ADVERSE REACTIONS, CLINICAL PHARMACOLOGY**].

Drug Interactions

Inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6

The concomitant use of PERCOCET and CYP3A4 inhibitors, such as macrolide antibiotics (e.g., erythromycin), azole-antifungal agents (e.g., ketoconazole), and protease inhibitors (e.g., ritonavir), can increase the plasma concentration of oxycodone, resulting in increased or prolonged opioid effects. These effects could be more pronounced with concomitant use of PERCOCET and CYP3A4 and CYP2D6 inhibitors, particularly when an inhibitor is added after a stable dose of PERCOCET is achieved (see **WARNINGS**).

After stopping a CYP3A4 inhibitor, as the effects of the inhibitor decline, the oxycodone plasma concentration will decrease (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**), resulting in decreased opioid efficacy or a withdrawal syndrome in patients who had developed physical dependence to PERCOCET.

If concomitant use is necessary, consider dosage reduction of PERCOCET until stable drug effects are achieved. Monitor patients for respiratory depression and sedation at frequent intervals. If a CYP3A4 inhibitor is discontinued, consider increasing the PERCOCET dosage until stable drug effects are achieved. Monitor for signs of opioid withdrawal.

Inducer of CYP3A4

The concomitant use of PERCOCET and CYP3A4 inducers, such as rifampin, carbamazepine, and phenytoin, can decrease the plasma concentration of oxycodone (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**), resulting in decreased efficacy or onset of a withdrawal syndrome in patients who have developed physical dependence to PERCOCET (see **WARNINGS**).

After stopping a CYP3A4 inducer, as the effects of the inducer decline, the oxycodone plasma concentration will increase (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**), which could increase or prolong both the therapeutic effects and adverse reactions, and may cause serious respiratory depression.



If concomitant use is necessary, consider increasing the PERCOCET dosage until stable drug effects are achieved. Monitor for signs of opioid withdrawal. If a CYP3A4 inducer is discontinued, consider PERCOCET dosage reduction and monitor for signs of respiratory depression.

Benzodiazepines and Other CNS Depressants

Due to additive pharmacologic effect, the concomitant use of benzodiazepines and other CNS depressants such as benzodiazepines and other sedative hypnotics, anxiolytics, and tranquilizers, muscle relaxants, general anesthetics, antipsychotics, and other opioids, including alcohol, can increase the risk of hypotension, respiratory depression, profound sedation, coma, and death.

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 closely for signs of respiratory depression and sedation (see **WARNINGS**).

Serotonergic Drugs

The concomitant use of opioids with other drugs that affect the serotonergic neurotransmitter system, such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), tryptans, 5-HT₃ receptor antagonists, drugs that affect the serotonin neurotransmitter system (e.g., mirtazapine, trazodone, tramadol), and monoamine oxidase (MAO) inhibitors (those intended to treat psychiatric disorders and also others, such as linezolid and intravenous methylene blue), has resulted in serotonin syndrome (see **PRECAUTIONS; Information for Patients/ Caregivers**).

If concomitant use is warranted, carefully observe the patient, particularly during treatment initiation and dose adjustment. Discontinue PERCOCET if serotonin syndrome is suspected.

Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

The concomitant use of opioids and MAOIs, such as phenelzine, tranylcypromine, linezolid, may manifest as serotonin syndrome or opioid toxicity (e.g., respiratory depression, coma) [see **WARNINGS**].

The use of PERCOCET is not recommended for patients taking MAOIs or within 14 days of stopping such treatment.

If urgent use of an opioid is necessary, use test doses and frequent titration of small doses to treat pain while closely monitoring blood pressure and signs and symptoms of CNS and respiratory depression.

Mixed Agonist/Antagonist and Partial Agonist Opioid Analgesics

The concomitant use of opioids with other opioid analgesics, such as butorphanol, nalbuphine, pentazocine, may reduce the analgesic effect of PERCOCET and/or precipitate withdrawal symptoms. Advise patient to avoid concomitant use of these drugs.

Muscle Relaxants

PERCOCET may enhance the neuromuscular-blocking action of skeletal muscle relaxants and produce an increase in the degree of respiratory depression.

If concomitant use is warranted, monitor patients for signs of respiratory depression that may be greater than otherwise expected and decrease the dosage of PERCOCET and/or the muscle relaxant as necessary.

Diuretics

Opioids can reduce the efficacy of diuretics by inducing the release of antidiuretic hormone.

If concomitant use is warranted, monitor patients for signs of diminished diuresis and/or effects on blood pressure and increase the dosage of the diuretic as needed.

Anticholinergic Drugs

The concomitant use of anticholinergic drugs may increase risk of urinary retention and/or severe constipation, which may lead to paralytic ileus.

If concomitant use is warranted, monitor patients for signs of urinary retention or reduced gastric motility when PERCOCET is used concomitantly with anticholinergic drugs.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Long-term studies to evaluate the carcinogenic potential of the combination of Oxycodone Hydrochloride and Paracetamol have not been conducted.

Long-term studies in mice and rats have been completed by the National Toxicology Program to evaluate the carcinogenic potential of paracetamol. In 2-year feeding studies, F344/N rats and B6C3F1 mice were fed a diet containing paracetamol up to 6000 ppm. Female rats demonstrated equivocal evidence of carcinogenic activity based on increased incidences of mononuclear cell leukemia at 0.8 times the maximum human daily dose (MHDD) of 4 grams/day, based on a body surface area comparison. In contrast, there was no evidence of carcinogenic activity in male rats that received up to 0.7 times or mice at up to 1.2-1.4 times the MHDD, based on a body surface area comparison.

Mutagenesis

The combination of Oxycodone Hydrochloride and Paracetamol has not been evaluated for mutagenicity. Oxycodone alone was negative in a bacterial reverse mutation assay (Ames), an in vitro chromosome aberration assay with human lymphocytes without metabolic activation and an in vivo mouse micronucleus assay. Oxycodone was clastogenic in the human lymphocyte chromosomal assay in the presence of metabolic activation and in the mouse lymphoma assay with or without metabolic activation. In the published literature, paracetamol has been reported to be clastogenic when administered at 1500 mg/kg/day to the rat model (3.6-times the MHDD, based on a body surface area comparison). In contrast, no clastogenicity was noted at a dose of 750 mg/kg/day (1.8-times the MHDD, based on a body surface area comparison), suggesting a threshold effect.

Impairment of Fertility

In studies conducted by the National Toxicology Program, fertility assessments with paracetamol have been completed in Swiss CD-1 mice via a continuous breeding study. There were no effects on fertility parameters in mice consuming up to 1.7 times the MHDD of paracetamol, based on a body surface area comparison. Although there was no effect on sperm motility or sperm density in the epididymis, there was a significant increase in the percentage of abnormal sperm in mice consuming 1.78 times the MHDD (based on a body surface comparison) and there was a reduction in the number of mating pairs producing a fifth litter at this dose, suggesting the potential for cumulative toxicity with chronic administration of paracetamol near the upper limit of daily dosing.

Published studies in rodents report that oral paracetamol treatment of male animals at doses that are 1.2 times the MHDD and greater (based on a body surface comparison) result in decreased testicular weights, reduced spermatogenesis, reduced fertility, and reduced implantation sites in females given the same doses. These effects appear to increase with the duration of treatment. The clinical significance of these findings is not known.

Infertility

Chronic use of opioids may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible (see **ADVERSE REACTIONS**).

Pregnancy



Nonteratogenic Effects

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Neonatal opioid withdrawal syndrome presents as irritability, hyperactivity and abnormal sleep pattern, high pitched cry, tremor, vomiting, diarrhea and failure to gain weight. The onset, duration, and severity of neonatal opioid withdrawal syndrome vary based on the specific opioid used, duration of use, timing and amount of last maternal use, and rate of elimination of the drug by the newborn. Observe newborns for symptoms of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly (see **WARNINGS**).

Labor or Delivery

Opioids cross the placenta and may produce respiratory depression and psycho-physiologic effects in neonates. An opioid antagonist, such as naloxone, must be available for reversal of opioid-induced respiratory depression in the neonate. PERCOCET is not recommended for use in pregnant women during or immediately prior to labor, when other analgesic techniques are more appropriate. Opioid analgesics, including PERCOCET, can prolong labor through actions which temporarily reduce the strength, duration, and frequency of uterine contractions. However, this effect is not consistent and may be offset by an increased rate of cervical dilation, which tends to shorten labor. Monitor neonates exposed to opioid analgesics during labor for signs of excess sedation and respiratory depression.

Nursing Mothers

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PERCOCET and any potential adverse effects on the breastfed infant from PERCOCET or from the underlying maternal condition.

Infants exposed to PERCOCET through breast milk should be monitored for excess sedation and respiratory depression. Withdrawal symptoms can occur in breastfed infants when maternal administration of an opioid analgesic is stopped, or when breast-feeding is stopped.

Geriatric Use

Respiratory depression is the chief risk for elderly patients treated with opioids, and has occurred after large initial doses were administered to patients who were not opioid-tolerant or when opioids were co-administered with other agents that depress respiration. Titrate the dosage of PERCOCET slowly in geriatric patients and monitor closely for signs of central nervous system and respiratory depression (see **WARNINGS**).

These drugs are known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

ADVERSE REACTIONS

Urogenital

Interstitial nephritis, papillary necrosis, proteinuria, renal insufficiency and failure, urinary retention

- Serotonin syndrome: Cases of serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, have been reported during concomitant use of opioids with serotonergic drugs.
- Adrenal insufficiency: Cases of adrenal insufficiency have been reported with opioid use, more often following greater than one month of use.
- Anaphylaxis: Anaphylaxis has been reported with ingredients contained in PERCOCET.
- Androgen deficiency: Cases of androgen deficiency have occurred with chronic use of opioids [see **CLINICAL PHARMACOLOGY**].

תרו תעשיה רוקחית בע"מ

הקיטור 14,

ת.ד. 10347, מפרץ חיפה 2624761

טל: 04-8475700

פקס: 04-8727165



DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

Risks Specific to Abuse of PERCOCET

PERCOCET is for oral use only. Abuse of PERCOCET poses a risk of overdose and death. The risk is increased with concurrent abuse of PERCOCET with alcohol and other central nervous system depressants.

Paracetamol has been associated with cases of acute liver failure, at times resulting in liver transplant and death.

Parenteral drug abuse is commonly associated with transmission of infectious diseases such as hepatitis and HIV.

Dependence

Both tolerance and physical dependence can develop during chronic opioid therapy. Tolerance is the need for increasing doses of opioids to maintain a defined effect such as analgesia (in the absence of disease progression or other external factors). Tolerance may occur to both the desired and undesired effects of drugs, and may develop at different rates for different effects.

Physical dependence results in withdrawal symptoms after abrupt discontinuation or a significant dosage reduction of a drug. Withdrawal also may be precipitated through the administration of drugs with opioid antagonist activity (e.g., naloxone, nalmefene), mixed agonist/antagonist analgesics (pentazocine, butorphanol, nalbuphine), or partial agonists (buprenorphine). Physical dependence may not occur to a clinically significant degree until after several days to weeks of continued opioid usage.

PERCOCET should not be abruptly discontinued in a physically-dependent patient (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). If PERCOCET is abruptly discontinued in a physically-dependent patient, a withdrawal syndrome may occur. Some or all of the following can characterize this syndrome: restlessness, lacrimation, rhinorrhea, yawning, perspiration, chills, myalgia, and mydriasis. Other signs and symptoms also may develop, including irritability, anxiety, backache, joint pain, weakness, abdominal cramps, insomnia, nausea, anorexia, vomiting, diarrhea, or increased blood pressure, respiratory rate, or heart rate.

Infants born to mothers physically dependent on opioids will also be physically dependent and may exhibit respiratory difficulties and withdrawal signs (see **PRECAUTIONS; Pregnancy**).

OVERDOSAGE

Following an acute overdosage, toxicity may result from the oxycodone or the paracetamol.

Clinical Presentation

Acute overdosage with oxycodone can be manifested by respiratory depression (a decrease in respiratory rate and/or tidal volume, Cheyne-Stokes respiration, cyanosis), extreme somnolence progressing to stupor or coma, skeletal muscle flaccidity, cold and clammy skin, constricted pupils, and, in some cases, pulmonary edema, bradycardia, hypotension, partial or complete airway obstruction, atypical snoring, and death. Marked mydriasis rather than miosis may be seen with hypoxia in overdose situations. In severe overdosage, apnea, circulatory collapse, cardiac arrest, may occur.

Treatment of Overdose

Oxycodone

תרו תעשיה רוקחית בע"מ

הקיטור 14,

ת.ד. 10347, מפרץ חיפה 2624761

טל: 04-8475700

פקס: 04-8727165



Primary attention should be given to the reestablishment of adequate respiratory exchange through provision of a patent airway and the institution of assisted or controlled ventilation. The opioid antagonist naloxone hydrochloride is a specific antidote against respiratory depression which may result from overdosage or unusual sensitivity to opioids, including oxycodone. Since the duration of action of oxycodone may exceed that of the antagonist, the patient should be kept under continued surveillance, and repeated doses of the antagonist should be administered as needed to maintain adequate respiration. An opioid antagonist should not be administered in the absence of clinically significant respiratory or cardiovascular depression.

In an individual physically dependent on opioids, administration of the recommended usual dosage of the antagonist will precipitate an acute withdrawal syndrome. The severity of the withdrawal symptoms experienced will depend on the degree of physical dependence and the dose of the antagonist administered. If a decision is made to treat serious respiratory depression in the physically dependent patient, administration of the antagonist should be initiated with care and by titration with smaller than usual doses of the antagonist.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Important Dosage and Administration Instructions

Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals [see **WARNINGS**].

Initiate the dosing regimen for each patient individually; taking into account the patient's severity of pain, patient response, prior analgesic treatment experience, and risk factors for addiction, abuse, and misuse (see **WARNINGS**).

Monitor patients closely for respiratory depression, especially within the first 24- to 72 hours of initiating therapy and following dosage increases with PERCOCET and adjust the dosage accordingly (see **WARNINGS**).

Dosage should be adjusted according to the severity of the pain and the response of the patient. It may occasionally be necessary to exceed the usual dosage recommended below in cases of more severe pain or in those patients who have become tolerant to the analgesic effect of opioids. If pain is constant, the opioid analgesic should be given at regular intervals on an around the clock schedule. PERCOCET tablets are given orally.