

דצמבר 2021

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

Oxycod Forte 10mg/ml Syrup - עדכון עלונים

מעבדות רפא מבקשת להביא לידיעתכם כי עודכנו העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר

מרכיב פעיל: Oxycodone HCl 10mg/ml

התוויה: For the relief of moderate to severe pain

העדכונים המשמעותיים בעלונים, שעל פי רוב מהווים החמרה, מפורטים בעלונים המצורפים בהמשך להודעה זו. יש לציין שהיו שינויים נוספים שאינם מהווים החמרה.

להלן קישור לעלונים הסופיים.

למידע המלא יש לעיין בעלונים בשלמותם.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות (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.

בכבוד רב,

מגר' מיכל וויקוביץ
רוקחת ממונה

Doctor Leaflet

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Oxycod Forte 10 mg/ml Syrup

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml Oxycod Forte Syrup contains oxycodone HCl 10 mg.

Excipients with known effect:

Each ml Oxycod Forte Syrup contains 1 mg sodium benzoate.

Each ml Oxycod Forte Syrup contains 0.1 mg sunset yellow (E 110), which may cause allergic reactions.

For the full list of excipients see section 6.1

3 PHARMACEUTICAL FORM

Syrup for oral use.

Clear, orange solution.

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

For the relief of moderate to severe pain.

4.2 Posology and method of administration

Method of administration:

Oxycod Forte Syrup is for oral use.

Adults over 18 years:

Oxycod Forte Syrup should be taken at 4-6 hourly intervals. The dosage is dependent on the severity of the pain, and the patient's previous history of analgesic requirements.

Generally, the lowest effective dose for analgesia should be selected.

Increasing severity of pain will require an increased dosage of Oxycod Forte Syrup. The correct dosage for any individual patient is that which controls the pain and is well tolerated throughout the dosing period. Patients should be titrated to pain relief unless unmanageable adverse drug reactions prevent this.

The usual starting dose for opioid naïve patients or patients presenting with severe pain uncontrolled by weaker opioids is 5 mg, 4-6 hourly. The dose should then be carefully titrated, as frequently as once a day if necessary, to achieve pain relief. The majority of patients will not require a daily dose greater than 400 mg. However, a few patients may require higher doses.

Prior to starting treatment with opioids, a discussion should be held with patients to put in place a strategy for ending treatment with oxycodone in order to minimise the risk of addiction and drug withdrawal syndrome (see section 4.4).

Conversion from oral morphine:

Patients receiving oral morphine before oxycodone therapy should have their daily dose based on the following ratio: 10 mg of oral oxycodone is equivalent to 20 mg of oral morphine. It must be emphasised that this is a guide to the dose of Oxycod Forte Syrup required. Inter-patient variability requires that each patient is carefully titrated to the appropriate dose.

Elderly patients:

A dose adjustment is not usually necessary in elderly patients.

Controlled pharmacokinetic studies in elderly patients (aged over 65 years) have shown that, compared with younger adults, the clearance of oxycodone is only slightly reduced. No untoward adverse drug reactions were seen based on age, therefore adult doses and dosage intervals are appropriate.

Patients with renal or hepatic impairment:

The plasma concentration in this patient population may be increased. The dose initiation should follow a conservative approach in these patients. The recommended adult starting dose should be reduced by 50% (for example a total daily dose of 10 mg orally in opioid naïve patients), and each patient should be titrated to adequate pain control according to their clinical situation. See also section 4.3.

Paediatric population:

Oxycod Forte Syrup should not be used in patients under 18 years.

Use in non-malignant pain:

Opioids are not first line therapy for chronic non-malignant pain, nor are they recommended as the only treatment. Types of chronic pain which have been shown to be alleviated by strong opioids include chronic osteoarthritic pain and intervertebral disc disease. The need for continued treatment in non-malignant pain should be assessed at regular intervals.

Duration of treatment:

Oxycodone should not be used for longer than necessary. In common with other strong opioids, the need for continued treatment should be assessed at regular intervals.

Discontinuation of treatment:

When a patient no longer requires therapy with oxycodone, it may be advisable to taper the dose gradually to prevent symptoms of withdrawal.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to oxycodone or to any of the excipients listed in section 6.1.

Oxycodone must not be used in any situation where opioids are contraindicated: severe respiratory depression with hypoxia, paralytic ileus, acute abdomen, delayed gastric emptying, severe chronic obstructive lung disease, cor pulmonale, severe bronchial asthma, elevated carbon dioxide levels in the blood, moderate to severe hepatic impairment, chronic constipation.

4.4 Special warnings and precautions for use

Caution must be exercised when administering oxycodone to the debilitated elderly, opioid-dependent patients, patients with severely impaired pulmonary function, patients with impaired hepatic or renal function, patients with myxoedema, hypothyroidism, Addison's disease, toxic psychosis, prostate hypertrophy, adrenocortical insufficiency, alcoholism, delirium tremens, diseases of the biliary tract, pancreatitis, inflammatory bowel disorders, hypotension, hypovolaemia, raised intracranial pressure, **intracranial lesions or head injury** (due to risk of increased intracranial pressure), **reduced level of consciousness of uncertain origin, sleep apnoea** or patients taking benzodiazepines, other CNS depressants (including alcohol) or MAO inhibitors (see section 4.5).

The primary risk of opioid excess is respiratory depression.

Opioids may cause sleep-related breathing disorders including central sleep apnoea (CSA) and sleep-related hypoxemia. Opioid use may increase the risk of CSA in a dose-dependent manner in some patients. Opioids may also cause worsening of pre-existing sleep apnoea (see section 4.8). In patients who present with CSA, consider decreasing the total opioid dosage.

Concomitant use of oxycodone 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 oxycodone concomitantly with sedative medicines, the lowest effective dose should be used, and the duration of treatment should be as short as possible (see also general dose recommendation in section 4.2).

The patient 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).

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

Oxycod Forte Syrup should not be used where there is a possibility of paralytic ileus occurring. Should paralytic ileus be suspected or occur during use, Oxycod Forte Syrup should be discontinued immediately.

Oxycod Forte Syrup should be used with caution pre-operatively and within the first 12-24 hours post-operatively.

As with all opioid preparations, oxycodone products should be used with caution following abdominal surgery as opioids are known to impair intestinal motility and should not be used until the physician is assured of normal bowel function.

Patients about to undergo additional pain relieving procedures (e.g. surgery, plexus blockade) should not receive Oxycod Forte Syrup for 6 hours prior to the intervention. If further treatment with oxycodone is indicated then the dosage should be adjusted to the new post-operative requirement.

For appropriate patients who suffer with chronic non-malignant pain, opioids should be used as part of a comprehensive treatment programme involving other medications and treatment modalities. A crucial part of the assessment of a patient with chronic non-malignant pain is the patient's addiction and substance abuse history.

If opioid treatment is considered appropriate for the patient, then the main aim of treatment is not to minimise the dose of opioid but rather to achieve a dose which provides adequate pain relief with a minimum of side effects. There must be frequent contact between physician and patient so that dosage adjustments can be made. It is strongly recommended that the physician defines treatment outcomes in accordance with pain management guidelines. The physician and patient can then agree to discontinue treatment if these objectives are not met.

Drug dependence, tolerance and potential for abuse

For all patients, prolonged use of this product may lead to drug dependence (addiction), even at therapeutic doses. The risks are increased in individuals with current or past history of substance misuse disorder (including alcohol misuse) or mental health disorder (e.g. major depression).

Additional support and monitoring may be necessary when prescribing for patients at risk of opioid misuse.

A comprehensive patient history should be taken to document concomitant medications, including over-the-counter medicines and medicines obtained on-line, and past and present medical and psychiatric conditions.

Patients may find that treatment is less effective with chronic use and express a need to increase the dose to obtain the same level of pain control as initially experienced. Patients may also supplement their treatment with additional pain relievers. These could be signs that the patient is developing tolerance. The risks of developing tolerance should be explained to the patient.

Overuse or misuse may result in overdose and/or death. It is important that patients only use medicines that are prescribed for them at the dose they have been prescribed and do not give this medicine to anyone else.

Patients should be closely monitored for signs of misuse, abuse or addiction.

The clinical need for analgesic treatment should be reviewed regularly.

Drug withdrawal syndrome

Prior to starting treatment with any opioids, a discussion should be held with patients to put in place a withdrawal strategy for ending treatment with oxycodone.

Drug withdrawal syndrome may occur upon abrupt cessation of therapy or dose reduction. When a patient no longer requires therapy, it is advisable to taper the dose gradually to minimise symptoms of withdrawal. Tapering from a high dose may take weeks to months.

~~The patient may develop tolerance to the drug with chronic use and require progressively higher doses to maintain pain control. Prolonged use of Oxycod Forte Syrup may lead to physical dependence. When a patient no longer requires therapy with oxycodone, it may be advisable to taper the dose gradually to prevent symptoms of withdrawal.~~

The opioid drug withdrawal syndrome is characterised by some or all of the following: restlessness, lacrimation, rhinorrhoea, yawning, perspiration, chills, myalgia, mydriasis and palpitations. Other symptoms may also develop including irritability, agitation, anxiety, backache,

joint pain, hyperkinesia, tremor, weakness, insomnia, anorexia, abdominal cramps, nausea, vomiting, diarrhoea, increased blood pressure, increased respiratory rate or heart rate.

If women take this drug during pregnancy there is a risk that their newborn infants will experience neonatal withdrawal syndrome. היה במקום אחר בטקסט הוסף באזהרות

Hyperalgesia

Hyperalgesia that will not respond to a further dose increase of oxycodone may occur, particularly in high doses. An oxycodone dose reduction or change to an alternative opioid may be required. Hyperalgesia may be diagnosed if the patient on long-term opioid therapy presents with increased pain. This might be qualitatively and anatomically distinct from pain related to disease progression or to breakthrough pain resulting from development of opioid tolerance. Pain associated with hyperalgesia tends to be more diffuse than the pre-existing pain and less defined in quality. Symptoms of hyperalgesia may resolve with a reduction of opioid dose.

Oxycodone has an abuse profile similar to other strong opioids. Oxycodone may be sought and abused by people with latent or manifest addiction disorders.

There is potential for development of psychological dependence (addiction) to opioid analgesics, including oxycodone. Oxycod Forte Syrup, should be used with particular care in patients with a history of alcohol and drug abuse.

המידע שוכתב בפסקה ייעודית לנושא.

As with other opioids, infants who are born to dependent mothers may exhibit withdrawal symptoms and may have respiratory depression at birth.

Concomitant use of alcohol and Oxycod Forte Syrup may increase the undesirable effects of Oxycod Forte Syrup; concomitant use should be avoided.

Abuse of oral dosage forms by parenteral administration can be expected to result in serious adverse events, such as local tissue necrosis, infection, pulmonary granulomas, increased risk of endocarditis, and valvular heart injury, which may be fatal.

Sunset yellow, a constituent of Oxycod Forte Syrup, can cause allergic-type reactions such as asthma. This is more common in people who are allergic to aspirin.

Oxycod Forte Syrup contains 1 mg sodium benzoate in each ml. Sodium benzoate may increase jaundice in new-born babies (up to 4 weeks old).

Opioids, such as oxycodone hydrochloride, 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.

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 affect the CNS include, but are not limited to: other opioids, gabapentinoids such as pregabalin, anxiolytics, hypnotics and sedatives (including benzodiazepines), antipsychotics, tranquilisers, anti-depressants, phenothiazines, anaesthetics, neuroleptic drugs, muscle relaxants, antihypertensives and alcohol.

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 medicines with anticholinergic activity (e.g. tricyclic anti-depressants, antihistamines, antipsychotics, muscle relaxants, anti-Parkinson drugs) may result in increased anticholinergic adverse effects. Oxycodone should be used with caution and the dosage may need to be reduced in patients using these medications.

MAO inhibitors are known to interact with narcotic analgesics. MAO-inhibitors cause CNS excitation or depression associated with hypertensive or hypotensive crisis (see section 4.4). Co-administration with monoamine oxidase inhibitors or within two weeks of discontinuation of their use should be avoided.

Alcohol may enhance the pharmacodynamic effects of Oxycod Forte Syrup, concomitant use should be avoided.

Oxycodone is metabolised mainly by CYP3A4, with a contribution from CYP2D6. The activities of these metabolic pathways may be inhibited or induced by various co-administered drugs or dietary elements. Oxycodone doses may need to be adjusted accordingly.

CYP3A4 inhibitors, such as macrolide antibiotics (e.g. clarithromycin, erythromycin and telithromycin), azole-antifungals (e.g. ketoconazole, voriconazole, itraconazole, and posaconazole), protease inhibitors (e.g. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir and saquinavir), cimetidine and grapefruit juice may cause a reduced clearance of oxycodone that could cause an increase of the plasma concentrations of oxycodone. Therefore, the oxycodone dose may need to be adjusted accordingly.

Some specific examples are provided below:

- Itraconazole, a potent CYP3A4 inhibitor, administered 200 mg orally for five days, increased the AUC of oral oxycodone. On average, the AUC was approximately 2.4 times higher (range 1.5 - 3.4).
- Voriconazole, a CYP3A4 inhibitor, administered 200 mg twice-daily for four days (400 mg given as first two doses), increased the AUC of oral oxycodone. On average, the AUC was approximately 3.6 times higher (range 2.7 - 5.6).
- Telithromycin, a CYP3A4 inhibitor, administered 800 mg orally for four days, increased the AUC of oral oxycodone. On average, the AUC was approximately 1.8 times higher (range 1.3 – 2.3).
- Grapefruit Juice, a CYP3A4 inhibitor, administered as 200 ml three times a day for five days, increased the AUC of oral oxycodone. On average, the AUC was approximately 1.7 times higher (range 1.1 – 2.1).

CYP3A4 inducers, such as rifampicin, carbamazepine, phenytoin and St John's Wort may induce the metabolism of oxycodone and cause an increased clearance of oxycodone that could cause a reduction of the plasma concentrations of oxycodone. The oxycodone dose may need to be adjusted accordingly.

Some specific examples are provided below:

- St John's Wort, a CYP3A4 inducer, administered as 300 mg three times a day for fifteen days, reduced the AUC of oral oxycodone. On average, the AUC was approximately 50% lower (range 37-57%).
- Rifampicin, a CYP3A4 inducer, administered as 600 mg once-daily for seven days, reduced the AUC of oral oxycodone. On average, the AUC was approximately 86% lower.

Drugs that inhibit CYP2D6 activity, such as paroxetine and quinidine, may cause decreased clearance of oxycodone which could lead to an increase in oxycodone plasma concentrations. Concurrent administration of quinidine resulted in an increase in oxycodone C_{max} by 11%, AUC by 13%, and t_{1/2} elim. by 14%. Also, an increase in noroxycodone level was observed, (C_{max} by 50%; AUC by 85%, and t_{1/2} elim. by 42%). The pharmacodynamic effects of oxycodone were not altered.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Oxycod Forte Syrup is not recommended for use in pregnancy nor during labour.

There are limited data from the use of oxycodone in pregnant women. Regular use in pregnancy may cause drug dependence in the foetus, leading to withdrawal symptoms in the neonate. If opioid use is required for a prolonged period in pregnant women, advise the patient of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available.

Administration during labour may depress respiration in the neonate and an antidote for the child should be readily available.

Infants born to mothers who have received opioids during the last 3 to 4 weeks before giving birth should be monitored for respiratory depression.

Breastfeeding

Administration to nursing women is not recommended as oxycodone may be secreted in breast milk and may cause respiratory depression in the infant. Oxycod Forte Syrup should, therefore, not be used in breast-feeding mothers.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Oxycodone may impair the ability to drive and use machines. Oxycodone may modify patients' reactions to a varying extent depending on the dosage and individual susceptibility. Therefore, patients should not drive or operate machinery if affected.

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

Adverse drug reactions are typical of full opioid agonists. Tolerance and dependence may occur (see section 4.4). Constipation may be prevented with an appropriate laxative. If nausea and vomiting are troublesome, oxycodone may be combined with an anti-emetic.

The following frequency categories form the basis for classification of the undesirable effects:

Term	Frequency
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	$<1/10,000$
Frequency not known	Cannot be estimated from the available data

Immune system disorders:

Uncommon: hypersensitivity.

Frequency not known: anaphylactic reaction, anaphylactoid reaction.

Metabolism and nutrition disorders:

Common: decreased appetite.

Uncommon: dehydration.

Psychiatric disorders:

Common: anxiety, confusional state, depression, insomnia, nervousness, abnormal thinking, abnormal dreams.

Uncommon: agitation, affect lability, euphoric mood, hallucinations, decreased libido, disorientation, mood altered, restlessness, dysphoria.

Frequency not known: aggression, drug dependence (see section 4.4).

Nervous system disorders:

Very common: somnolence, dizziness, headache.

Common: tremor, lethargy, sedation.

Uncommon: amnesia, convulsion, hypertonia, hypoaesthesia, involuntary muscle contractions, speech disorder, syncope, paraesthesia, dysgeusia, hypotonia.

Frequency not known: hyperalgesia, **sleep apnoea syndrome**.

Eye disorders:

Uncommon: visual impairment, miosis.

Ear and labyrinth disorders:

Uncommon: vertigo.

Cardiac disorders:

Uncommon: palpitations (in the context of withdrawal syndrome), supraventricular tachycardia.

Vascular disorders:

Uncommon: vasodilatation, facial flushing.

Rare: hypotension, orthostatic hypotension.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Common: dyspnoea, bronchospasm, cough decreased.

Uncommon: respiratory depression, hiccups.

Gastrointestinal disorders:

Very common: constipation, nausea, vomiting.

Common: abdominal pain, diarrhoea, dry mouth, dyspepsia.

Uncommon: dysphagia, flatulence, eructation, ileus, gastritis.

Frequency not known: dental caries.

Hepato-biliary disorders:

Uncommon: increased hepatic enzymes, biliary colic.

Frequency not known: cholestasis.

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Very common: pruritus.

Common: rash, hyperhidrosis.

Uncommon: dry skin, exfoliative dermatitis.

Rare: urticaria.

Renal and urinary disorders:

Uncommon: urinary retention, ureteral spasm.

Reproductive system and breast disorders:

Uncommon: erectile dysfunction, hypogonadism.

Frequency not known: amenorrhoea.

General disorders and administration site conditions:

Common: asthenia, fatigue.

Uncommon: drug withdrawal syndrome, malaise, oedema, peripheral oedema, drug tolerance, thirst, pyrexia, chills.

Frequency not known: drug withdrawal syndrome neonatal.

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

Acute overdose with oxycodone can be manifested by miosis, respiratory depression and hypotension. Circulatory failure and somnolence progressing to stupor or deepening coma, hypotonia, bradycardia, pulmonary oedema and death may occur in more severe cases.

Patients should be informed of the signs and symptoms of overdose and to ensure that family and friends are also aware of these signs and to seek immediate medical help if they occur.

Treatment of oxycodone overdosage: primary attention should be given to the establishment of a patent airway and institution of assisted or controlled ventilation. The pure opioid antagonists such as naloxone are specific antidotes against symptoms from opioid overdose. Other supportive measures should be employed as needed.

In the case of massive overdosage, administer naloxone intravenously (0.4 to 2 mg for an adult and 0.01 mg/kg body weight for children) if the patient is in a coma or respiratory depression is present. Repeat the dose at 2 minute intervals if there is no response. If repeated doses are required then an infusion of 60% of the initial dose per hour is a useful starting point. A solution of 10 mg made up in 50 ml dextrose will produce 200 micrograms/ml for infusion using an IV pump (dose adjusted to the clinical response). Infusions are not a substitute for frequent review of the patient's clinical state. Intramuscular naloxone is an alternative in the event that IV access is not possible. As the duration of action of naloxone is relatively short, the patient must be carefully monitored until spontaneous respiration is reliably re-established. Naloxone is a competitive antagonist and large doses (4 mg) may be required in seriously poisoned patients.

For less severe overdosage, administer naloxone 0.2 mg intravenously followed by increments of 0.1 mg every 2 minutes, if required.

Naloxone should not be administered in the absence of clinically significant respiratory or circulatory depression secondary to oxycodone overdosage. Naloxone should be administered cautiously to persons who are known, or suspected, to be physically dependent on oxycodone. In such cases, an abrupt or complete reversal of opioid effects may precipitate pain and an acute withdrawal syndrome.

Additional/other considerations:

- Consider activated charcoal (50 g for adults, 10-15 g for children), if a substantial amount has been ingested within 1 hour, provided the airway can be protected.
- Gastric contents may need to be emptied as this can be useful in removing unabsorbed drug.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Natural opium alkaloids
ATC code: N02A A05

Oxycodone is a full opioid agonist with no antagonist properties. It has an affinity for kappa, mu and delta opiate receptors in the brain and spinal cord. The therapeutic effect is mainly analgesic, anxiolytic and sedative.

Gastrointestinal System

Opioids may induce spasm of the sphincter of Oddi.

Endocrine System

See section 4.4.

Other pharmacological effects

In-vitro and animal studies indicate various effects of natural opioids, such as morphine, on components of the immune system; the clinical significance of these findings is unknown. Whether oxycodone, a semisynthetic opioid, has immunological effects similar to morphine is unknown.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Mean peak plasma concentrations of approximately 20 ng/ml were achieved within 1.5 hours of administration, median t_{max} values from two strengths (1 mg/ml and 10 mg/ml) of liquid being less than 1 hour.

A pharmacokinetic study in healthy volunteers has demonstrated that, following administration of a single 10 mg dose, liquid 1 mg/ml and syrup 10 mg/ml provided an equivalent rate and extent of absorption of oxycodone.

Distribution

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

Metabolism

Oxycodone is metabolised in the liver via CYP3A4 and CYP2D6 to noroxycodone, oxymorphone and noroxymorphone, which are subsequently glucuronidated. Noroxycodone and noroxymorphone are the major circulating metabolites. Noroxycodone is a weak mu opioid agonist. Noroxymorphone is a potent mu opioid agonist; however, it does not cross the blood-brain barrier to a significant extent. Oxymorphone is a potent mu opioid agonist but is present at very low concentrations following oxycodone administration. None of these metabolites are thought to contribute significantly to the analgesic effect of oxycodone.

Elimination

Oxycodone has an elimination half life of approximately 3-4 hours. The active drug and its metabolites are excreted in urine.

Studies involving controlled release oxycodone have demonstrated that the oral bioavailability of oxycodone is only slightly increased (16%) in the elderly. In patients with renal and hepatic impairment, the bioavailability of oxycodone was increased by 60% and 90%, respectively, and a reduced initial dose is recommended in these groups.

5.3 Preclinical safety data

Reproductive and Development Toxicology

Oxycodone had no effect on fertility or early embryonic development in male and female rats at doses as high as 8 mg/kg/d. Also, oxycodone did not induce any deformities in rats at doses as high as 8 mg/kg/d or in rabbits at doses as high as 125 mg/kg/d. Dose-related increases in developmental variations (increased incidences of extra (27) presacral vertebrae and extra pairs of ribs) were observed in rabbits when the data for individual foetuses were analysed. However, when the same data were analysed using litters as opposed to individual foetuses, there was no dose-related increase in developmental variations although the incidence of extra presacral vertebrae remained significantly higher in the 125 mg/kg/d group compared to the control group. Since this dose level was associated with severe pharmacotoxic effects in the pregnant animals, the foetal findings may have been a secondary consequence of severe maternal toxicity.

In a prenatal and postnatal development study in rats, maternal body weight and food intake parameters were reduced for doses \geq 2 mg/kg/d compared to the control group. Body weights were lower in the F1 generation from maternal rats in the 6 mg/kg/d dosing group. There were no effects on physical, reflexological, or sensory developmental parameters or on behavioural and reproductive indices in the F1 pups (the NOEL for F1 pups was 2 mg/kg/d based on body weight effects seen at 6 mg/kg/d). There were no effects on the F2 generation at any dose in the study.

Genotoxicity

The results of in-vitro and in-vivo studies indicate that the genotoxic risk of oxycodone to humans is minimal or absent at the systemic oxycodone concentrations that are achieved therapeutically. Oxycodone was not genotoxic in a bacterial mutagenicity assay or in an in-vivo micronucleus assay in the mouse. Oxycodone produced a positive response in the in-vitro mouse lymphoma assay in the presence of rat liver S9 metabolic activation at dose levels greater than 25 μ g/ml. Two in-vitro chromosomal aberrations assays with human lymphocytes were conducted. In the first assay, oxycodone was negative without metabolic activation but was positive with S9 metabolic activation at the 24 hour time point but not at other time points or at 48 hour after exposure. In the second assay, oxycodone did not show any clastogenicity either with or without metabolic activation at any concentration or time point.

Carcinogenicity

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

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Citric acid, saccharin sodium (2.5mg/ml), sodium citrate, sodium benzoate (1mg/ml), sunset yellow (E110), hydrochloric acid, sodium hydroxide, water.

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. The syrup can be used within 3 months after first opening, but no later than the expiry date imprinted on the package.

6.5 Nature and contents of container

Oxycod Forte Syrup is supplied in 30 ml amber glass bottles, with a child-resistance cap. An oral syringe is also supplied.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Oxycod Forte Syrup may be mixed with a soft drink for ease of administration and to improve palatability.

7 MARKETING AUTHORISATION

Rafa Laboratories Ltd., POB 405, Jerusalem 9100301
Drug registration number: 1474633521

Revised in October 2021 according to MOHs guidelines.

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

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

אוקסיקוד פורטה 10 מ"ג/מ"ל סירופ

החומר הפעיל:

כל 1 מיליליטר (מ"ל) מכיל: 10 מ"ג אוקסיקודון הידרוכלוריד (Oxycodone hydrochloride 10 mg/ml) 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 לטיפול במצבך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה. תרופה זו אינה מיועדת לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18 שנים.

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

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

1. למה מיועדת התרופה?

התרופה מיועדת להקלה בכאבים בינוניים עד חזקים.

קבוצה תרופיתית: משככי כאבים אופיואידים.

התרופה נרשמה לך בלבד ואין להעבירה לאף אחד אחר. אופיואידים עלולים לגרום להתמכרות ואתה עלול לחוות תסמיני גמילה אם אתה מפסיק לטול אותם בפתאומיות. וודא שקיבלת הסבר מהרופא על משך הטיפול בתרופה, מתי מתאים להפסיק את נטילתה וכיצד לעשות זאת בביטחה.

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל, או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכיל הסירופ (לרשימת המרכיבים הנוספים, ראה סעיף 6).
- אתה סובל מבעיות נשימה כגון מחלת ריאות חסימתית כרונית חמורה, אסטמה ברונכיאלית חמורה, דיכוי נשימתי חמור. התסמינים יכולים לכלול קוצר נשימה, שיעול, או נשימה איטית או חלשה מהצפוי.
- אתה סובל ממצב בו המעי הדק אינו פועל כראוי (חסימת מעיים **חשד לחסימת מעיים**), ריקון קיבה איטי, כאב בטן חמור, עצירות כרונית.
- אתה סובל מבעיית לב לאחר מחלת ריאות ממושכת (cor pulmonale).
- אתה סובל מרמה גבוהה של פחמן דו חמצני בדם. **התסמינים יכולים לכלול סחרחורת, נמנום, עייפות, קוצר נשימה וכאב ראש.**
- אתה סובל מבעיית כבד בינונית עד חמורה. אם אתה סובל מבעיות ממושכות אחרות בכבד, יש להתייעץ עם הרופא.
- אתה מתחת לגיל 18.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

לפני הטיפול באוקסיקוד פורטה סירופ (ובמהלכו) ספר לרופא אם:

- אתה סובל או סבלת בעבר מהתמכרות לאופיואידים, אלקוהול, תרופות או סמים.
- סבלת בעבר מתסמיני גמילה כגון אי שקט, חרדה, רעד או הזעה בעקבות הפסקת שימוש באלכוהול, תרופות או סמים.
- אתה חש שאתה צריך לקחת יותר מהתרופה, כדי להשיג אותה מידה של הקלה בכאב. תופעה זו יכולה להיות סימן לכך שאתה מפתח סבילות להשפעות התרופה או הופך להיות מכור אליה. במקרה זה יש לפנות לרופא על מנת שיבחן אם נדרש שינוי במינון או החלפת התרופה למשכך כאבים אחר.

- אתה סובל מבעיות נפשיות כגון דיכאון.
- אתה קשיש או תשוש.
- אתה סובל מתת פעילות של בלוטת התריס (היפותירואידיזם), היות שיתכן ותצטרך מנה נמוכה יותר.
- אתה סובל מבצקת רירית (מיקסדמה) שהינה בעיה של בלוטת התריס המתבטאת ביובש, עור קר, נפוח ובצקת ומשפיעה על הפנים והגפיים.
- אתה סובל מפגיעה או גידול במוח, פגיעת ראש, לחץ תוך גולגולתי מוגבר (שיכול להתבטא בכאבי ראש חמורים ובחילות).
- אתה סובל מלחץ דם נמוך, או נפח דם נמוך (שיכול לקרות כתוצאה מדימום פנימי או חיצוני חמור, כוויות חמורות, הזעת יתר, שלשול חמור או הקאות).
- אתה מרגיש מסוחרר מאוד, תחושת עילפון או ירידה ברמת ההכרה.
- אתה סובל מבעיה נפשית בעקבות שימוש בתרופות מסוימות (כולל toxic psychosis), אלכוהוליזם או דליריום טרמנס (פסיכוזה שנגרמת בגמילה מאלכוהול).
- אתה סובל מדלקת בלב (הגורמת לכאבים חמורים בבטן ובגב); בעיות בכיס המרה או בדרכי המרה; בעיות במערכת העיכול, מחלת מעי דלקתית; הגדלה של בלוטת הערמונית הגורמת לקושי במתן שתן (בגברים); תפקוד לקוי של בלוטת האדרנל (עלול לגרום לתסמינים כגון חולשה, ירידה במשקל, סחרחורת, בחילות, הקאות) כגון מחלת אדיסון.
- אתה סובל מבעיות נשימה כגון מחלת ראות חמורה מליקוי חמור בתפקוד הריאות. התסמינים יכולים לכלול קוצר נשימה ושיעול.
- אתה סובל מכאב ממושך שלא קשור לסרטן.
- אתה סובל ממצב בו הנשימה שלך מפסיקה לזמן קצר בזמן שאתה ישן, מצב הנקרא דום נשימה בשינה (sleep apnea). התרופה עלולה לגרום ו/או להחמיר בעיות נשימה בשינה.
- אתה סובל מבעיות בכליות או בכבד. (כגון עצירות, ניתוח מעיים)

אזהרות נוספות:

- הסירופ מכיל אוקסיקודון (מרכיב אופיאיד), שהינו בעל פוטנציאל לשימוש לרעה. אין לתת את הסירופ לאדם אחר. יש לנקוט כל אמצעי זהירות על מנת למנוע הגעת התרופה לאדם שאינו המטופל.
- שימוש ממושך עלול לגרום לתלות!
- נטילת תרופה זו בקביעות במיוחד לפרק זמן ארוך, עלולה לגרום להתמכרות. וודא שקיבלת הסבר מהרופא על משך הטיפול בתרופה, מתי מתאים להפסיק את נטילתה וכיצד לעשות זאת בביטחה.
- התמכרות יכולה לגרום לתסמיני גמילה כאשר אתה מפסיק את נטילת התרופה. תסמיני גמילה יכולים לכלול חוסר מנוחה, קשיי שינה, עצבנות, אי שקט, חרדה, הרגשת דפיקות לב (פלפיטציות), עליה בלחץ הדם, בחילות, הקאות, שלשולים, איבוד תאבון, רעד, צמרמורות, הזעה. לפני הפסקת התרופה יש להתייעץ עם הרופא שינחה אותך איך להוריד בהדרגה את המינון. חשוב לא להפסיק ליטול את התרופה בפתאומיות כי אז הסיכון שתחוה תסמיני גמילה עולה. ראה גם בסעיף 3 'אם אתה מפסיק את נטילת התרופה'.
- נטילת מנות גבוהות או תכופות של אופיאידים מעלות את הסיכון לפתח התמכרות. שימוש יתר ושימוש לרעה עלולים להוביל למנת יתר ואף למוות.
- אין להזריק את התמיסה. הזרקת התמיסה עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות כולל מות הרקמה במקום ההזרקה, זיהום, דלקת של הריאות ופגיעה בלב שעלולות לגרום למוות.
- לעיתים נדירות העלאת מינון התרופה עלולה לגרום לך להיות רגיש יותר לכאב. במקרה זה עליך לפנות לרופא להתייעצות אודות הטיפול. אם לרשום לך תרופה אחרת או להוריד את המינון.
- אם עברת לאחרונה או אם אתה עומד לעבור ניתוח (כולל דנטלי) או כל פעולה הכרוכה בהרדמה, יש לספר לרופא שאתה נוטל תרופה זו. יש להשתמש בזהירות יתרה עד ל-24 שעות לאחר הניתוח ועל פי הוראות הרופא.
- יתכן ותחוה שינויים הורמונאליים במהלך הטיפול בתרופה.
- יש להימנע ממעבר פתאומי ממצב שכיבה/שיבה לעמידה, כדי למנוע סחרחורת ובמקרים קיצוניים עילפון.

ילדים ומתבגרים:

- תרופה זו אינה מיועדת לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18 שנים.
- במקרה הצורך ובהתאם להוראת הרופא, ניתן להשתמש בתכשיר אוקסיקוד סירופ שהינו פחות מרוכז (ריכוז אוקסיקוד סירופ הינו 2 מ"ג בכל מ"ל) ומיועד לילדים החל מגיל 6 שנים.

בדיקות ומעקב:

- במהלך טיפול ארוך טווח, עליך לעבור הערכות תקופתיות, על מנת להעריך את הצורך המתמשך בתרופה.

- יתכן והרופא יבצע מעקב אחר שינויים הורמונאליים אפשריים.

תגובות בין תרופתיות:

נטילת אוקסיקוד פורטה סירופ יחד עם תרופות אחרות המדכאות את מערכת העצבים המרכזית עלולה לגרום לנשימה איטית או קשיי נשימה (דיכוי נשימתי), ישנוניות חמורה, אובדן הכרה/תרדמת ומוות. **עלול להיות מספר חיים:** מסיבה זו הרופא ישקול שימוש באוקסיקוד פורטה סירופ יחד עם תרופות אלה, רק במידה ולא קיימות אפשרויות טיפול אחרות ורק במינון נמוך ולתקופות קצרות. תרופות אלה כוללות: תרופות אופיואידיות אחרות לשיכוך כאב (כגון: מורפין או קודאין); תרופות גבאפנטינואידיות (לטיפול באפילפסיה) כגון פרגבלין; תרופות נוגדות חרדה; תרופות סדטיביות, תרופות להשראת שינה (כגון בנזודיאזפינים); תרופות לטיפול בבעיות נפשיות/פסיכיאטריות (כגון פנותאזינים); תרופות נוגדות דיכאון, תרופות הרדמה; תרופות להרפיית שרירים; תרופות לטיפול בלחץ דם גבוה; תרופות מקבוצת מעכבי האנזים מונואמין אוקסידז (MAOIs) המשמשות למשל לטיפול בדיכאון, כגון טרניליפרומין, פנלזין, איזוקרבוקסיד. אין להשתמש באוקסיקוד פורטה סירופ אם אתה נוטל או נטלת בשבועיים האחרונים תרופות מקבוצת MAOIs.

אנא מלא בקפידה את המלצות הרופא לגבי המינון. רצוי לבקש מקרובים שישימו לב לתסמינים שהוזכרו. יש לפנות לרופא אם אתה חש בתסמינים אלה. אם אתה או הסובבים אותך (חברים, משפחה, מטפלים) מבחינים שאתה מתקשה לנשום או הופך לישנוני מאוד או מאבד הכרה, יש לפנות לרופא מיד.

נטילת אוקסיקוד פורטה סירופ עם תרופות המשמשות לטיפול בדיכאון מקבוצת SSRIs או SNRIs (מעכבי קליטה חוזרת סלקטיביים של סרוטונין/נוראפינפרין) או תרופות סרטוגרגיות אחרות עלולה לגרום לתסמונת/הרעלת סרטונין. התסמינים כוללים: שינויים במצב הנפשי כגון אי שקט, ראייה או שמיעה של דברים שאינם קיימים במציאות (הזיות), אובדן הכרה/תרדמת; דפיקות לב מהירות, שינויים בלחץ הדם, עליית חום הגוף, עוויתות שרירים, חוסר קואורדינציה, רפלקסים מוגברים, נוקשות; תסמינים במערכת העיכול כגון בחילות, הקאות, שלשולים. אם אתה נוטל תרופות מקבוצת SSRIs או SNRIs כגון ציטלופרם, דולוקסטין, אסציטלופרם, פלואוקסטין, פלובוקסמין, פרוקסטין, סרטלין או ונלפקסין, יתכן שהרופא יפחית את המינון.

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. יתכן והרופא יתאים את מינון התרופות. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות:

- **תרופות להרגעה** **תרופות נירולפטיות**
- תרופות מסוימות נגד דיכאון מקבוצת נוגדי דיכאון טריציקלים כגון אמטריפטילין, כלומיפרמין, אימיפרמין, לופרמין, נורטריפטילין **תרופות חזקות אחרות לשיכוך כאבים**.
- **תרופות המשמשות לטיפול באלרגיות** (אנטיהיסטמינים) כגון צטיריזין, פקסופנדין, כלורפנאמין.
- תרופות לטיפול במחלת הפרקינסון.
- אנטיביוטיקה מקבוצת המקרולידיים כגון קלריתרומיצין, אריתרומיצין, טליטרומיצין.
- תרופות נגד פטריות כגון: קטוקונאזול, ווריקונאזול, איטרקונאזול, פוסקונאזול.
- תרופות נגד נגיף ה-HIV מקבוצת מעכבי פרוטאז כגון בוספרביר, ריטונאביר, אינדינאביר, נלפינביר, סקווינאביר.
- סימטידין (תרופה לטיפול בכיב קיבה).
- ריפאמפיצין (לטיפול בשחפת).
- תרופות לטיפול בעוויתות/פירכוסים כגון קרבמזפין ופניטואין.
- צמח ההיפריקום (נקרא גם St. John's Wort), המשמש לטיפול בדיכאון.
- קינידין (לטיפול באי סדירות בקצב הלב).
- תרופות בעלות פעילות אנטיכולינרגית.

שימוש בתרופה ומזון:

ניתן ליטול את התרופה ללא קשר לזמני הארוחה. יש להימנע מאשכוליות במהלך הטיפול בתרופה.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול:

אין לשתות אלכוהול בתקופת הטיפול בתרופה זו.
שתיית אלכוהול בתקופת הטיפול בתרופה עלולה לגרום לך להרגיש ישנוני או להגביר את הסיכון לתופעות לוואי חמורות כגון נשימה שטחית עם סיכון להפסקת נשימה ואיבוד ההכרה.

הריון והנקה:

- **הריון:** אין להשתמש בתרופה אם את בהריון או אם את חושבת שאת בהריון, אלא אם הרופא החליט שהתועלת בשימוש בתרופה עולה על הסיכון האפשרי. אם התרופה ניטלת במהלך הריון התינוק עלול לפתח תלות בתרופה ולחוות תסמיני גמילה לאחר הלידה, שיתכן שיהיה צורך לטפל בהם. התסמינים יכולים לכלול: אי שקט, פעלתנות יתר (היפראקטיביות), דפוסי שינה לא רגילים, בכי קולני, רעד, הקאות, שלשולים, חוסר עליה במשקל.
- **לידה:** השימוש אינו מומלץ במהלך לידה. שימוש במהלך לידה, עלול לגרום לדיכוי נשימתי ביילוד.
- **הנקה:** אין להשתמש בתרופה בתקופת ההנקה, היות שהחומר הפעיל (אוקסיקודון) עובר לחלב האם ועלול להשפיע על התינוק (עלול לגרום לדיכוי נשימתי בתינוק).

- שימוש ארוך טווח במהלך הריון, עלול לגרום לתסמיני גמילה מסכני חיים ביילוד.
- יש לעקוב אחרי התפתחות תסמיני דיכוי נשימתי בתינוקות שנולדו לאימהות שקיבלו אופיואידים במהלך 3 עד 4 שבועות לפני הלידה.

נהיגה ושימוש במכונות: השימוש בתרופה זו עלול לגרום למספר תופעות לוואי שעלולות להשפיע לרעה על יכולתך לנהוג או להפעיל מכונות (לדוגמא נמנום, סחרחורת). ראה סעיף 4 לרשימת תופעות הלוואי המלאה. בדרך כלל תופעות לוואי אלה מורגשות יותר בתחילת הטיפול ו/או בהעלאת המינון. במידה ואתה חש בתופעות אלה, ו/או כל תופעה אחרת שעלולה להשפיע על הנהיגה אין לנהוג או להפעיל מכונות. אין לנהוג עד שתדע כיצד התרופה משפיעה עליך.
אם יש לך ספקות האם הנהיגה בטוחה עבורך בתקופת הטיפול, התייעץ עם הרופא.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:

- כל 1 מ"ל של סירופ מכיל 2.5 מ"ג סודיום סכרין.
- כל 1 מ"ל של סירופ מכיל 1 מ"ג סודיום בנזואט. סודיום בנזואט עלול להעלות את הסיכון לצהבת (הצהבה של העור והעיניים) בתינוקות שזה עתה נולדו (עד לגיל 4 חודשים).
- הסירופ מכיל את חומר הצבע sunset yellow, העלול לגרום לתגובה אלרגית כגון אסטמה. דבר זה שכיח יותר במטופלים עם אלרגיה לאספירין.

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.

וודא שהרופא שרשם לך את התרופה דן איתך על משך הטיפול בתרופה, תוכנית להפסקת הטיפול וכיצד לבצע את הפסקת נטילת התרופה בהדרגה.

הרופא יתאים לך את המינון בהתאם למצבך ולעוצמת הכאב שלך.
אין לשנות את המינון ללא התייעצות עם הרופא המטפל. אם במהלך הטיפול בתרופה אתה ממשיך לחוש כאב - פנה לרופא.

מטופלים עם בעיות בכליות או בכבד: יש לספר לרופא אם אתה סובל מבעיות בכליות או בכבד. יתכן והרופא יירשום מנה נמוכה יותר כתלות במצבך.

אין לעבור על המנה המומלצת.

אופן השימוש:

הסירופ מיועד למתן דרך הפה בלבד. ראה גם 'אזהרות נוספות' בסעיף 2.
יש להקפיד על מדידת המנה במדויק באמצעות המזרק המצורף.
ניתן לערבב את המנה עם מעט משקה קל לשיפור הטעם.

אין לשתות את התמיסה ישירות מהבקבוק, היות שאז הסיכון למינון יתר עולה.

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. מינון יתר עלול לגרום לך להיות מאוד ישנוני וכן לגרום לתסמינים כגון: בחילות/הקאות, סחרחורת, הזיות, ירידת לחץ דם, היצרות אישונים, ירידה במתח השרירים

(היפוטוניה), ברדיקריה (קצב לב איטי). כמו כן עלולים להופיע בצקת ריאות, קשיי נשימה (עד כדי דיכוי נשימתי), קריסה קרדיו-וסקולרית שעלולים לגרום לאובדן הכרה/תרדמת ואף למוות לסכנת חיים. תסמינים אלה דורשים עזרה רפואית דחופה בבית חולים. רצוי לבקש מהסובבים אותך שיכירו גם הם תסמינים אלה וישמו לב אם הם מופיעים אצלך.

אם שכחת ליטול את התרופה:

אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הקצוב יש ליטול מנה מיד כשנזכרת, אך יש להקפיד שיהיה הפרש של לא פחות מארבע שעות בין מנה למנה. 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, וגם אז בדרך כלל רק באופן הדרגתי.

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה: אין להפסיק ליטול את התרופה בפתאומיות – אלא אם הרופא הורה זאת.

אם אתה רוצה להפסיק את נטילת התרופה, יש להיוועץ תחילה ברופא שינחה אותך כיצד לעשות זאת. הרופא בדרך כלל ימליץ לך להפחית את המינון בהדרגה על מנת להפחית את הסיכון להופעת תסמיני גמילה כגון: אי שקט/חוסר מנוחה, קשיי שינה, עצבנות, חרדה, הרגשת דפיקות לב (פלפיטציות), עלייה בלחץ הדם, בחילות, הקאות, שלשולים, רעד, צמרמורות, הזעה, דמע, נזלת, פיהוקים, כאבי שרירים, הרחבת אישונים, כאבי גב, כאבי מפרקים, תנועות יתר, חולשה, התכווצויות בבטן, איבוד תאבון, קצב לב ו/או נשימה מוגברים.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התוויות 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 באוקסיקוד פורטה סירופ 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 בבית חולים אם מופיעות תופעות הלוואי הבאות:

- **תגובה אלרגית או אנפילקטית.** כל תרופה עלולה לגרום לתגובה אלרגית, למרות שתגובה אלרגית חמורה היא נדירה. תסמיני תגובה אלרגית חמורה יכולים לכלול: צפצופים פתאומיים בנשימה, קשיי נשימה, נפיחות באזור הפנים, העפעפיים או השפתיים; פריחה ו/או גרד (במיוחד באזורים נרחבים בגוף).

- **דיכוי נשימתי:** תופעת הלוואי החמורה ביותר היא מצב בו אתה נושם לאט או חלש יותר מהרגיל, מה שעלול להוביל לישנוניות חמורה ואובדן הכרה. תופעת לוואי זו עלולה להשפיע על עד 1 מתוך 100 אנשים וסביר יותר שתקרה בשילוב עם תרופות מסוימות אחרות (ראה גם 'תגובות בין תרופתיות' בסעיף 2). מומלץ לבקש מהסובבים אותך (חברים, משפחה, מטפלים) לשים לב אם מתפתחים אצלך סימנים ותסמינים אלה.

- **תסמיני גמילה:** כשאתה מפסיק את נטילת התרופה, יתכן ותחוה תסמיני גמילה. ראה 'אם אתה מפסיק את השימוש בתרופה' בסעיף 3.

• **התמכרות:** איך מזהים מצב של התמכרות?

תסמינים של התמכרות יכולים לכלול: הרגשה שאתה צריך לקחת את התרופה לפרק זמן ארוך יותר מהמלצת הרופא ו/או לקחת מנה גבוהה יותר מזו שהומלצה על ידי הרופא; שימוש בתרופה מסיבות שונות מאשר אלה בגינן נרשמה לך; בהפסקת נטילת התרופה אתה מרגיש לא טוב, ואתה מרגיש טוב יותר כשאתה נוטל את התרופה שוב. אם אתה חש בתסמינים אלה יש לפנות לרופא.

תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה):

עצירות (הרופא יכול לרשום לך תרופה משלשלת כדי להתגבר על בעיה זו); בחילות ו/או הקאות (תופעות אלה בדרך כלל חולפות לאחר מספר ימים, אולם הרופא יכול לרשום לך תרופה נוגדת בחילות/הקאות אם הבעיה ממשיכה); נמנום (לרוב מופיע כשאתה מתחיל להשתמש בתרופה או בהעלאת המינון, אך חולף בדרך כלל לאחר מספר ימים); סחרחורת; כאב ראש; גרד בעור.

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100):

יובש בפה, ירידה בתאבון (עד לאיבוד תאבון), קשיי עיכול, כאבי בטן או אי נוחות בבטן, שלשולים; בלבול, דיכאון, חולשה בלתי רגילה, רעד, חוסר אנרגיה, עייפות, טשטוש (סדציה), חרדה, עצבנות, קשיי שינה, חלומות ומחשבות בלתי רגילים; קשיי נשימה או צפצופים בנשימה, קוצר נשימה, **עווית סימפונות**, ירידה ברפלקס השיעול; פריחה, הזעה (כולל הזעת יתר).

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1,000):

תסמיני גמילה; קשיי בליעה, גיהוקים, שיהוקים, גזים, פעילות לא תקינה של המעיין (חסימת מעיים, ileus), דלקת בקיבה, שינויים בטעם **או טעם לא נעים**; ורטיגו (סחרחורת או תחושת סחרור), הזיות, שינויים במצב הרוח, דכדוך, תחושת שמחה עילאית (אופוריה), חוסר התמצאות, חוסר מנוחה, אי שקט, תחושה כללית רעה, אובדן זיכרון, קושי בדיבור, ירידה בתחושתיות לכאב או מגע, דקרוור או חוסר תחושה, פרנסים, עוויתות, טשטוש ראייה **או ליקוי בראייה**, עילפון, נוקשות או רפיון שרירים בלתי רגילים, התכווצויות שרירים בלתי רצוניות, עוויתות שרירים; **כאב או** קושי במתן שתן (כולל אצירת שתן), אין אונות, ירידה בחשק המיני, רמה נמוכה של הורמוני המין, כפי שנצפית בבדיקות דם (היפוגונדיזם); דפיקות לב מהירות **חזקות** ו/או לא סדירות, **פלפיטציות**, הרחבת כלי דם, אדמומיות העור; התייבשות, צמא, צמרמורות, התנפחות הידיים, הקרסוליים או כפות הרגליים, בצקת; יובש בעור, קילוף או קשקשת חמורים של העור; האדמת הפנים (הסמקה), ירידה בגודל האישונים בעיניים, חום; צורך לקחת מנות הולכות וגדלות של התרופה כדי להשיג אותה רמה של הקלת כאבים (סבילות לתרופה); כאבי בטן עוויתיים ו/או אי נוחות בבטן (שיכולים לנבוע מבעיות במרה); שינויים **לרעה** בתפקודי הכבד (נראים בבדיקות דם, לדוגמא: עליה באנזימי הכבד).

תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10,000):

לחץ דם נמוך, תחושת עילפון (במיוחד במעבר לעמידה); פריחה מורמת, מגדלת (אורטיקריה/סרפדת).

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

תלות והתמכרות (ראה מעלה- איך מזהים מצב של התמכרות); רגישות מוגברת לכאב, תוקפנות, עששת, העדר מחזור בנשים, חסימת זרימת המרה מהכבד (יכול להתבטא בגרד בעור, הצהבת העור, שתן כהה, צואה בהירה); **התפתחות מצב בו הנשימה שלך עוצרת לזמן קצר בזמן השינה (דום נשימה בשינה-sleep apnea)**; תסמיני גמילה **שעלולים לסכן חיים** בתינוקות שנולדו לאימהות שנטלו את התרופה לתקופה ממושכת בהריון (ראה גם סעיף 2 'הריון והנקה').

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) 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. **בליעה בטעות של מנת יתר על ידי ילדים הינה מסוכנת ועלולה לגרום למוות.** אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.

כאשר אינך זקוק עוד לתרופה התייעץ עם הרוקח על אופן סילוקה.

- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- תנאי אחסון: יש לאחסן מתחת ל-25°C.
- לאחר הפתיחה הראשונה ניתן להשתמש בסירופ במשך 3 חודשים, אך לא יאוחר מתאריך התפוגה המוטבע על-גבי האריזה.

6. מידע נוסף

- נוסף על החומר הפעיל, הסירופ מכיל גם:

Citric acid, saccharin sodium, tri-sodium citrate, sodium benzoate, sunset yellow (E110), hydrochloric acid, sodium hydroxide, purified water.

ראה 'מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה' בסעיף 2.

• **כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?**

בקבוק זכוכית בצבע חום עם פקק קשה-פתיחה לילדים, המכיל 30 מ"ל תמיסה בצבע כתום. לכל אריזה מצורף מזרק לצורך מדידת המנה לנטילה דרך הפה.

יצרן ובעל הרישום: מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות: 1474633521

לשם הפשטות והקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר, אך התרופה מיועדת לשני המינים. נערך באוקטובר 2021 בהתאם להנחיות משרד הבריאות.

927004 rev05-I