

ינואר 2019

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה

חברת טבע מודיעה על העדכונים הבאים בעלונים לרופא ולצרן של התכשיר

ACTIQ Compressed tablets on a handle אקטיק טבליות דחוסות על מקל

Contains: 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 micrograms fentanyl (as citrate).

התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

ACTIQ is indicated only for the management of breakthrough cancer pain in patients 16 and older with malignancies who are already receiving and who are tolerant to around the clock opioid therapy for their underlying persistent cancer pain.

Patients receiving maintenance opioid therapy considered opioid tolerant are those who are taking at least 60 mg of oral morphine/day daily, at least 25 mcg micrograms of transdermal fentanyl/ per hour, at least 30 mg of oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer.

ברצוננו להודיע שהעלונים לרופא ולצרן עודכנו, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות באדום והסרות מידע כטקסט מחוק):

עדכונים בעלון לרופא

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Excipient(s) with known effect:

Each tablet contains dextrates (equivalent to approximately 2 grams of glucose), sucrose (approximately 30 milligrams confectioner's sugar), propylene glycol (part of the artificial berry flavour and imprinting ink) as excipients and 9 mg sodium.

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 section 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. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

ACTIQ is indicated only for the management of breakthrough cancer pain in patients 16 and older with malignancies who are already receiving and who are tolerant to ~~around the clock~~ opioid therapy for their underlying persistent cancer pain.

Patients ~~receiving maintenance opioid therapy considered opioid tolerant~~ are those who are taking at least 60 mg of oral morphine/~~day daily~~, at least 25 ~~meg-~~ micrograms of transdermal fentanyl/~~per~~ hour, at least 30 mg of oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer.

4.2 Posology and method of administration

Posology

In absence of adequate pain control, the possibility of hyperalgesia, tolerance and progression of underlying disease should be considered (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hyperalgesia

As with other opioids, in case of insufficient pain control in response to an increased dose of fentanyl, the possibility of opioid-induced hyperalgesia should be considered. A fentanyl dose reduction or discontinuation of fentanyl treatment or treatment review may be indicated

Adrenal insufficiency

Cases of adrenal insufficiency have been reported with opioid use including fentanyl tablets, more often following greater than one month of use. Wean the patient off of the opioid to allow adrenal function to recover and continue corticosteroid treatment until adrenal function recovers (see section 4.8).

Respiratory depression

As with all opioids, there is a risk of clinically significant respiratory depression associated with the use of ACTIQ, patients should be monitored accordingly.

Particular caution should be used when titrating ACTIQ in patients with non-severe chronic obstructive pulmonary disease or other medical conditions predisposing them to respiratory depression, as even normally therapeutic doses of ACTIQ may further decrease respiratory drive to the point of respiratory failure.

Alcohol

The concomitant use of alcohol with fentanyl can produce increased depressant effects which may result in a fatal outcome (see section 4.5).

Risks of concomitant administration with benzodiazepines

Concomitant use of opioids, including ACTIQ, with benzodiazepines may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Because of these risks, concomitant prescribing of opioids and benzodiazepines should be made only in patients for whom alternative treatment options are inadequate.

If a decision is made to prescribe ACTIQ concomitantly with benzodiazepines, the lowest effective dosages and minimum durations of concomitant use should be chosen. Patients should be closely monitored for signs and symptoms of respiratory depression and sedation (see section 4.5).

Anaphylaxis, hypersensitivity

Anaphylaxis and hypersensitivity have been reported in association with the use of oral transmucosal fentanyl products (see section 4.8).

Paediatric population

ACTIQ is not recommended for use in children and adolescents below 16 years due to lack of data on safety and efficacy (see sections 5.1 and 5.2).

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs

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).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate or limited amount of data from the use of fentanyl in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Opioid analgesic agents can cause neonatal respiratory depression. With long-term use during pregnancy, there is a risk of neonatal opioid withdrawal symptoms syndrome which may be life-threatening if not recognized and treated, and requires management according to protocols developed by neonatology experts. ACTIQ should not be used in pregnancy unless clearly necessary.

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 section 4.8).

It is advised not to use fentanyl during labour and delivery (including caesarean section) because fentanyl passes through the placenta and may cause respiratory depression in the foetus. The placental transfer ratio is 0.44 (foetal:maternal ratio 1.00:2.27).

Breastfeeding

Fentanyl passes into breast milk and may cause sedation and respiratory depression in the breastfed child. Fentanyl should not be used by breastfeeding women and breast feeding should not be restarted until at least 48 hours5 days after the last administration of fentanyl.

Fertility

There are no human data on fertility available. In animal studies, male fertility was impaired (see section 5.3).

4.8 Undesirable effects

System organ class	Very common	common	uncommon	Not known
<u>Endocrine disorders</u>				<u>adrenal insufficiency, androgen deficiency</u>
Psychiatric disorders		confusion, anxiety, hallucinations, depression, emotional lability	abnormal dreams, depersonalisation, abnormal thinking, euphoria	<u>Insomnia, drug dependence (addiction), drug abuse</u>
General disorders and administration site conditions	asthenia	application site reactions including irritation, pain and ulcer, malaise		fatigue, peripheral oedema, <u>pyrexia, withdrawal syndrome*, neonatal withdrawal syndrome (see section 4.6)</u>

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Opioids 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 signs and symptoms may be manifest from these hormonal changes (see also section 4.8).

Additional secondary pharmacological effect includes miosis.

עדכונים בעלון לצרכן

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 מערכת עצבים מרכזית (כולל סמים) או אלקוהול עלולה לגרום לתחושת ישנוניות עמוקה, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי), תרדמת ומוות.

2. לפני השימוש בתרופה

לפני הטיפול באקטיק, ספר לרופא אם:

- אתה נוטל תרופה ממשפחת הבנזודיאזפינים (ראה סעיף 2 תחת "תגובות בין תרופתיות"). שימוש בבנזודיאזפינים עלול להגביר את הסיכון להופעת תופעות לוואי חמורות כולל מוות.
- התמכרת בעבר לאלכוהול או פיתחת תלות או שימוש יתר בתרופה כלשהי.
- פיתחת בעבר, במהלך שימוש באופיאידים, אי ספיקת יותרת הכליה או חוסר בהורמוני מין (חוסר באנדרוגנים)- מצב בו בלוטות יותרת הכליה אינן מייצרות מספיק הורמונים (ראה תחת סעיף 4 "תופעות לוואי חמורות").

במהלך הטיפול באקטיק היוועץ ברופא אם:

- אתה חווה כאב או רגישות מוגברת לכאב (היפראלגזיה) אשר אינו מגיב למינון גבוה יותר של התרופה כפי שנרשם על ידי הרופא שלך.
- אתה חווה שילוב של התסמינים הבאים: בחילה, הקאה, חוסר בתיאבון, עייפות, חולשה, סחרחורת ולחץ דם נמוך. הופעת תסמינים אלו יחד עלולה להעיד על מצב שעלול להיות מסכן חיים הנקרא כשל יותרת הכליה- במצב זה בלוטות יותרת הכליה אינן מייצרות מספיק הורמונים.

פנה לעזרה רפואית מיידיית אם:

- אתה חווה תסמינים כגון קושי בנשימה או סחרחורת, נפיחות של הלשון, השפתיים או הגרון במהלך השימוש באקטיק. אלו עלולים להיות תסמינים מוקדמים לתגובות אלרגיות חמורות (אנפילקסיס/רגישות יתר, ראה סעיף 4 תחת "תופעות לוואי חמורות").

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

- בתרופות הרגעה כמו בנזודיאזפינים או תרופות דומות - שימוש בו זמני עם אקטיק מעלה את הסיכון לישנוניות, קשיים בנשימה (דיכוי נשימה), תרדמת ועלול להיות מסכן חיים. לכן רק אם אפשרויות טיפול אחרות אינן אפשריות, שימוש משולב ילקח בחשבון.

במידה והרופא שלך יחליט על טיפול משולב, המינון ומשך הטיפול יוגבלו על ידו.

ספר לרופא על כל תרופות ההרגעה שאתה נוטל (לדוגמה כדורי שינה, תרופות לטיפול בחרדה, תרופות מסוימות לטיפול בתגובות אלרגיות (אנטי-היסטמינים) או תרופות הרגעה אחרות) יש למלא אחר הוראות הרופא בקפידה. מומלץ שתסביר לחברים ולקרובים שלך איך לזהות את הסימנים והתסמינים שתוארו לעיל. צור קשר עם הרופא שלך כאשר אתה חווה תסמינים כאלה.

הריון והנקה

הריון

אין להשתמש בתרופה במהלך ההריון אלא בהוראת הרופא שלך. אם נעשה שימוש ממושך באקטיק במהלך ההריון, קיים סיכון להופעת תסמיני גמילה אצל התינוק הנולד שעלולים להיות מסכני חיים אם לא יזוהו ויטופלו על ידי הרופא (ראי סעיף 4 תחת "תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה").

הנקה

פנטניל יכול להיות מופרש בחלב האם ועלול לגרום לתופעות לוואי בתינוק יונק. אין להשתמש באקטיק אם את מניקה. אל תתחילי בהנקה עד לפחות 5 ימים מהמנה האחרונה של אקטיק.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

- אקטיק מכיל סוכרוז ולקטוז. אם הרופא שלך אמר לך שיש לך אי סבילות לסוגים מסוימים של סוכר, היוועץ ברופא לפני השימוש באקטיק.
- כל טבליה מכילה כ- 2 גרם גלוקוז. אם יש לך סוכרת, עליך לקחת זאת בחשבון.
- הגלוקוז בטבליה עלול להזיק לשיניים. יש לצחצח שיניים בקביעות.
- תרופה זו מכילה פחות מ- 23 מ"ג נתרן בטבליה ולפיכך נחשבת נטולת נתרן.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

אם הרופא שלך חושד שפיתחת רגישות מוגברת לכאב (היפראלגזיה) שקשורה לאקטיק, יתכן והוא ישקול הפחתה במינון של אקטיק (ראה תחת סעיף 2 "אזהרות מיוחדות לפני השימוש בתרופה").

[...]

שימוש ביחידת האקטיק

- **אם מסיבה כלשהי אינך מסיים את כל הטבליה בכל פעם שיש לך כאב מתפרץ, ספר לרופא שלך.**

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה

עליך להפסיק את השימוש באקטיק כאשר אינך סובל עוד מכאב מתפרץ. עם זאת, אתה חייב להמשיך לקחת את התרופה האופיואידית הקבועה שלך לשיכור כאבים על מנת לטפל בכאב הסרטן המתמשך, כפי שהרופא שלך הנחה אותך. עם הפסקת השימוש באקטיק, ייתכן ותחוה תסמיני גמילה הדומים לתופעות הלוואי האפשריות של אקטיק. אם אתה חווה תסמיני גמילה או אם אתה מודאג בנוגע להקלת הכאב שלך, פנה לרופא שלך. הרופא יעריך אם אתה צריך תרופה להפחתת או העלמת תסמיני הגמילה.

4. תופעות לוואי

- תופעות הלוואי החמורות ביותר: נשימה שטחית, לחץ דם נמוך ושוק (הלם).

[...]

הערה למטפלים

במידה ואתה מבחין שהמטופל המשתמש באקטיק סובל מנשימה איטית ו/או שטחית, או אם אתה מתקשה להעיר אותו, עליך לנקוט בצעדים הבאים **מיד:**

- בעזרת המקל (handle) הוצא את יחידת האקטיק מהפה של המטופל ושמור אותה הרחק מהישג ידם של ילדים או חיות מחמד עד להשלכתה.
- **הזעק עזרה רפואית דחופה.**
- **בזמן המתנה לעזרה הרפואית הדחופה, אם אתה מבחין שנשימת המטופל איטית, הנחה אותו לנשום כל 5-10 שניות.**

• **פנה לרופא אם אתה חווה שילוב של התסמינים הבאים**

בחילה, הקאות, אובדן תיאבון, עייפות, חולשה, סחרחורת ולחץ דם נמוך. תסמינים אלו יחד עלולים להעיד על מצב שעלול להיות מסכן חיים הנקרא אי ספיקת יותרת הכליה, במצב זה בלוטות יותרת הכליה אינן מייצרות מספיק הורמונים.

- **טיפול ממושך עם פנטניל במהלך ההריון עלול לגרום לתסמיני גמילה בתינוק הנולד העלולים להיות מסכני חיים (ראה סעיף 2 תחת "הריון").**

תופעות לוואי שכיחותן אינה ידועה

תופעות הלוואי הבאות גם דווחו בשימוש באקטיק, אך שכיחותן אינה ידועה:

- **נסיגת חניכיים, דלקת חניכיים, אובדן שיניים, בעיות נשימה חמורות, הסמקה, תחושת חום רב, שלשול, נפיחות בידיים או ברגליים, עייפות, נדודי שינה, חום, תסמונת גמילה (יכולה להתבטא בהופעת תופעות הלוואי הבאות: בחילה, הקאות, שלשול, חרדה, צמרמורות, רעד והזעה).**
- **חוסר בהורמוני מין (חוסר באנדרוגנים).**
- **תלות בתרופה (התמכות).**
- **שימוש יתר בתרופה.**
- **שימוש ממושך בפנטיל במהלך ההריון עלול לגרום לתסמיני גמילה בתינוק הנולד שעלולים להיות מסכני חיים.**

5. איך לאחסן את התרופה

- **אם אינך משתמש עוד באקטיק, או אם יש ברשותך יחידות אקטיק שלא נעשה בהן שימוש, החזר את כל האריזות שלא נעשה בהן שימוש לרופא או לרוקח.**

העלון לצרכן נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות <http://www.health.gov.il>, וניתן לקבלו מודפס ע"י פניה לחברת טבע.