



יוני 2016

רופא/ה נכבד/ה,
רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון:

Qlair

קלייר

Film coated tablets

Estradiol valerate 3 mg
Estradiol valerate 2 mg, Dienogest 2 mg
Estradiol valerate 2 mg, Dienogest 3 mg
Estradiol valerate 1 mg

אנו מבקשים להודיעכם שהעלון לרופא והעלון לצרכנית של התכשיר עודכנו.

ההתוויות המאושרות לתכשיר:

Oral contraception.

Treatment of heavy menstrual bleeding in women without organic pathology who desire oral contraception.

בהודעה זו כלולים העידכונים המהותיים בלבד. בפירוט שלהלן מופיע, מתוך כל פרק ששונה בעלונים, רק המידע שהתעדכן. תוספת טקסט מסומנת בקו תחתון. מחיקת טקסט מסומנת בקו חוצה.

העדכונים בעלון לרופא

4.2 Posology and method of administration

Additional information on special populations

Geriatric patients

Qlair is not indicated after menopause.

4.3 Contraindications

- ~~• Pancreatitis or a history thereof if associated with severe hypertriglyceridemia.~~

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The following interactions have been reported in the literature for COCs in general or were studied in clinical trials with Qlair.

- Effects Interactions of other medicinal products on Qlair**

Interactions can occur with drugs that induce microsomal enzymes which can result in increased clearance of sex hormones and which between oral contraceptives and other

באייר ישראל בע"מ, רח' החרש 36, ת.ד. 7325 הוד השרון, ישראל 45240 טלפון: 09-7626700 פקס: 09-7626730



drugs may lead to breakthrough bleeding and/or contraceptive failure. The following interactions have been reported in the literature for COCs in general or were studied in clinical trials with Qlair.

Management

Enzyme induction can already be observed after a few days of treatment. Maximal enzyme induction is generally seen within a few weeks. After the cessation of drug therapy enzyme induction may be sustained for about 4 weeks.

Short-term treatment

Women on treatment with enzyme-inducing drugs should temporarily use a barrier method or another method of contraception in addition to the COC. The barrier method must be used during the whole time of the concomitant drug therapy and for 28 days after its discontinuation. If the drug therapy runs beyond the end of the active tablets in the COC pack, the placebo tablets must be discarded and the next COC pack should be started right away.

Long-term treatment

In women on chronic long-term treatment with hepatic enzyme-inducing active substances, another reliable, non-hormonal, method of contraception is recommended.

~~Women on short-term treatment (up to one week) with any of the above-mentioned classes of medicinal products or individual active substances besides rifampicin should temporarily use a barrier method in addition to the COC, i.e. during the time of concomitant medicinal product administration and for 14 days after their discontinuation.~~

~~For women on rifampicin a barrier method should be used in addition to the COC during the time of rifampicin administration and for 28 days after its discontinuation.~~

Substances increasing the clearance of COCs (diminished efficacy of COCs by enzyme-induction), e.g.:

~~Interactions can occur with phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin, and possibly oxcarbazepine, topiramate, felbamate, HIV-medications (e.g. ritonavir and/or nevirapine), griseofulvin and the herbal remedy St. John's wort (hypericum perforatum). The mechanism of this interaction appears to be based on the hepatic enzyme-inducing properties (e.g. CYP 3A4 enzymes) of these drugs which can result in increased clearance of sex hormones.~~

Maximal enzyme induction is generally not seen for 2-3 weeks but may then be sustained for at least 4 weeks after the cessation of drug therapy. Barbiturates, carbamazepine, phenytoin, primidone, rifampicin, and HIV medication ritonavir, nevirapine and efavirenz and possibly also felbamate, griseofulvin, oxcarbazepine, topiramate and products containing the herbal remedy St. John's Wort (hypericum perforatum).



Substances with variable effects on the clearance of COC:

When co-administered with COCs, many combinations of HIV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, including combinations with HCV inhibitors can increase or decrease plasma concentrations of estrogen or progestins. The net effect of these changes may be clinically relevant in some cases.

Therefore, the prescribing information of concomitant HIV/HCV medications should be consulted to identify potential interactions and any related recommendations. In case of any doubt, an additional barrier contraceptive method should be used by women on protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy.

Substances decreasing the clearance of COCs (enzyme inhibitors):

Dienogest is a substrate of CYP3A4.

The clinical relevance of potential interactions with enzyme inhibitors remains unknown.

Concomitant administration of strong CYP3A4 inhibitors can increase plasma concentrations of the estrogen or the progestin or both.

~~Known CYP3A4 enzyme inhibitors like azole antifungals, cimetidine, verapamil, macrolides, diltiazem, antidepressants and grapefruit juice may increase plasma levels of dienogest.~~

~~In a clinical study investigating the effect of CYP3A4 inhibitors (ketoconazole, erythromycin), steady state dienogest and estradiol plasma levels were increased.~~

~~Co-administration with the strong CYP3A4 enzyme inhibitor ketoconazole resulted in a 2.9-fold and 1.6-fold 486% and 57% increase of AUC (0-24h) at steady state for dienogest and estradiol, respectively. Concomitant administration of the moderate inhibitor erythromycin increased the AUC (0-24h) of dienogest and estradiol at steady state by 1.6-fold and 1.3-fold 62% and 33%, respectively. The clinical relevance of these interactions is unknown.~~

~~Contraceptive failures have also been reported with antibiotics, such as penicillins and tetracyclines. The mechanism of this effect has not been elucidated.~~

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Qlair should not be used during pregnancy.

If pregnancy occurs during use of Qlair, further intake ~~should~~ must be stopped.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse reactions with Qlair when used as an oral contraceptive or in the treatment of heavy menstrual bleeding in women without organic pathology who desire oral contraception are acne, breast discomfort, headache, intracyclic bleeding, nausea and weight increased.



Serious adverse reactions are arterial and venous thromboembolism, which are discussed in section 4.4.

Description of selected adverse reactions

Other conditions

- Erythema nodosum, Erythema multiforme;
- Breast discharge;
- Hypertension;
- Occurrence or deterioration of conditions for which association with COC use is not conclusive: Crohn's disease, ulcerative colitis, epilepsy, migraine, uterine myoma, porphyria, systemic lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenham's chorea, haemolytic uremic syndrome, cholestatic jaundice;
- In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema;
- Acute or chronic disturbances of liver function may necessitate the discontinuation of COC use until markers of liver function return to normal.
- Chloasma;
- Hypersensitivity (including symptoms such as rash, urticaria);

In addition to the above mentioned adverse reactions, erythema nodosum, erythema multiforme, breast discharge and hypersensitivity have occurred under treatment with ethinylestradiol containing COCs. Although these symptoms were not reported during the clinical studies performed with Qlair, the possibility that they also occur under treatment cannot be ruled out.

Interactions

Breakthrough bleeding and/or contraceptive failure may result from interactions of other drugs (enzyme inducers) with oral contraceptives (see section 4.5).

6.4 Special precautions for storage

Store at a temperature below 30°C. This medicinal product does not require any special storage conditions.

העדכונים בעלון לצרכנית

אין נתונים לגבי שימוש בקלייר במתבגרות מתחת לגיל 18 שנה. קלייר אינה מיועדת לשימוש בבנות שהווסת החודשית שלהן טרם הופיעה.

2) לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:
הנך סובלת או סבלת בעבר מדלקת בלבלב (פנקריאטיטיס).



אם את לוקחת, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספרי על כך לרופא (כולל רופא שיניים) או לרוקח אשר ינחו אותך האם צריך להשתמש באמצעי מניעה נוסף (כגון קונדום) ולמשך כמה זמן.
ישנן תרופות שעלולות:

- להשפיע על הרמות של קלייר בדם
- להקטין את היעילות של קלייר במניעת היריון או
- לגרום לדימומים לא צפויים
- במיוחד יש לידע את הרופא או הרוקח אם את נוטלת:
- ...
- תרופות לטיפול בזיהומים של נגיף האיידס (HIV) ושל צהבת מסוג C (נקראות מעכבי פרומאז ו-nucleoside reverse transcriptase inhibitors כגון: ריטונאביר, נביראפין, אפאבירנז)
- תרופות לטיפול בזיהומים פטרייתיים (כגון: גריזופולבין, קטוקונאזול)
- תרופות לטיפול בנגיף האיידס (HIV) (כגון: ריטונאביר, נביראפין) או בזיהומים אחרים (תרופות אנטיביוטיות כמו: פניצילינים, טטראציקלינים, תרופה אנטי-פטרייתית כגון: גריזופולבין);
- ישנן תרופות אשר עלולות להעלות את רמות החומרים הפעילים (ההורמונים) של קלייר. במיוחד יש לידע את הרופא אם את נוטלת:
- תרופות אנטי-פטרייתיות המכילות קטוקונאזול.

4) תופעות לוואי

תיאור של תופעות לוואי נבחרות
תופעות לוואי בעלות שכיחות נמוכה מאוד או שהופעת התסמינים שלהן מאוחרת ונחשבות קשורות לגלולות משולבות למניעת הריון מפורטות מטה. תופעות אלו עלולות להופיע גם במהלך השימוש בקלייר (ראי בסעיף 2 "אין להשתמש בתרופה אם" ו"אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה"):

- גידולים בכבד (שפירים או ממאירים)
- אריתמה נודוזום (קשריות אדומות-עדינות מתחת לעור), אריתמה מולטיפורמה (פריחה עורית בעלת נגעים או כתמים אדומים)
- רגישות יתר (כולל תסמינים כגון פריחה, חרלת)
- בנשים עם אנגיואדמה תורשתית (מאופיינת בהתנפחות פתאומית של לדוגמא העיניים, הפה, הגרון וכו') אסטרונים בגלולות משולבות למניעת הריון עלולים לגרום להופעת תסמינים של אנגיואדמה או להחמרתם. הן תופעות לוואי נוספות אשר הופיעו בנשים המשתמשות בגלולות משולבות המכילות אטינליאסטרדיול. למרות שתסמינים אלה לא דווחו במהלך הניסויים הקליניים של קלייר, אין לשלול את האפשרות שהם יופיעו במהלך השימוש בקלייר.
- במקרה של הפרעה בתפקוד הכבד, יתכן ויהיה צורך להפסיק באופן זמני את השימוש בגלולות משולבות למניעת הריון.

5) איך לאחסן את התרופה?

יש לאחסן בטמפרטורה נמוכה מ-30°C. אין תנאי אחסון מיוחדים. מומלץ לשמור בטמפרטורת החדר.

העלון לרופא והעלון לצרכנית נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<http://abush.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp>

ניתן לקבל מודפסים ע"י פניה לחברת באייר ישראל, רח' החרש 36 הוד השרון, טלפון: 09-7626700.

בברכה,

שני לוי
רוקחת רישום

אילה שניידר הנדלסמן
רוקחת ממונה

באייר ישראל בע"מ, רח' החרש 36, ת.ד. 7325 הוד השרון, ישראל 45240 טלפון: 09-7626700 פקס: 09-7626730