

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא
(מעודכן 3102.50)

תאריך 17/09/2014

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום 109-12-29094-00 Meliane

שם בעל הרישום באייר ישראל בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון

- **Presence or risk of venous thromboembolism (VTE)**

- Known hereditary or acquired predisposition for venous thromboembolism, such as APC-resistance, (including Factor V Leiden), antithrombin-III-deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency
- A high risk of venous thromboembolism due to the presence of multiple risk factors (see section 4.4)

- **Presence or risk of arterial thromboembolism (ATE)**

- Known hereditary or acquired predisposition for arterial thromboembolism, such as hyperhomocysteinemia and antiphospholipid antibodies (anticardiolipin-antibodies, lupus anticoagulant)
- A high risk of arterial thromboembolism due to multiple risk factors (see section 4.4) or to the presence of one serious risk factor such as:
 - diabetes mellitus with vascular symptoms.
 - severe hypertension

- Existing or previous arterial thrombotic (e.g. transient ischaemic attack), angina, myocardial infarction).

4.3 Contraindications

- diabetes mellitus with vascular involvement.

■ severe dyslipoprotei naemia		
-------------------------------------	--	--

Warnings

- If any of the conditions or risk factors mentioned below is present, the suitability of Meliane should be discussed with the woman.
- In the event of aggravation, or first appearance of any of these conditions or risk factors, the woman should be advised to contact her doctor to determine whether the use of Meliane should be discontinued.

Risk of venous thromboembolism (VTE)

The use of any combined hormonal contraceptive (CHC) increases the risk of venous thromboembolism (VTE) compared with no use. **Products that contain levonorgestrel, norgestimate or norethisterone are associated with the lowest risk of VTE. Other products such as Meliane may have up to twice this level of risk. The decision to use any product other than one with the lowest VTE risk should be taken only after a discussion with the woman to ensure she understands the risk of VTE with Meliane, how her current risk factors influence this risk, and that her VTE risk is highest in the first ever year of use. There is also some evidence that the risk is increased when a CHC is re-started after a break in use of 4 weeks or more.**

VTE may be fatal in 1-2% of cases.

Meliane is contraindicated if a woman has multiple risk factors that put her at high risk of venous thrombosis (see section 4.3). If a woman has more than one risk

4.4 Special warnings and precautions for use

Occurrence for the first time, or exacerbation, of migrainous headaches or unusually frequent or unusually severe headaches

Circulatory Disorders

VTE may be fatal (in 1-2 % of the cases).

factor, it is possible that the increase in risk is greater than the sum of the individual factors – in this case her total risk of VTE should be considered. If the balance of benefits and risks is considered to be negative a CHC should not be prescribed (see section 4.3).

Table: Risk factors for VTE
(please see below in the form)

There is no consensus about the possible role of varicose veins and superficial thrombophlebitis in the onset or progression of venous thrombosis.

The increased risk of thromboembolism in pregnancy, and particularly the 6 week period of the puerperium, must be considered (for information on “Pregnancy and lactation” see Section 4.6).

Risk factors for ATE

If a woman has more than one risk factor, it is possible that the increase in risk is greater than the sum of the individual factors - in this case her total risk should be considered. If the balance of benefits and risks is considered to be negative a CHC should not be prescribed (see section 4.3).

Table: Risk factors for ATE
(please see below in the form)

Reasons for stopping oral contraception immediately:

2. Sudden disturbances of vision, of hearing or other perceptual disorders
5. Onset of jaundice, hepatitis, itching of the whole body

Other conditions

The possibility cannot be ruled out that certain chronic diseases may occasionally deteriorate

The following conditions have been reported to occur or deteriorate with both

during the use of combined oral contraceptives.

- Conditions which deteriorate in pregnancy or during previous COC use

The following conditions have been reported to occur or deteriorate with both pregnancy and COC use, Consideration should be given to stopping Meliane if any of the following occur during use:

- COCs may increase the risk of gallstone formation and may worsen existing disease
- renal dysfunction
- any other condition an individual woman has experienced worsening of during pregnancy or previous use of COCs.

- Menstrual Changes

If withdrawal bleeding fails to occur at the end of a second pack, the possibility of pregnancy must be ruled out before resuming with the next pack.

- Lactose and Sucrose Intolerance

Each coated tablet of this medicinal product contains 37.155 mg lactose and 19.660 mg sucrose per tablet. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, fructose intolerance or glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase should not take this medicine.

pregnancy and COC use, but the evidence of an association with COC use is inconclusive:

- gallstone formation

porphyria; hemolytic uremic syndrome; Sydenham's chorea;

In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema.

- Lactose and Sucrose Intolerance

Each coated tablet of this medicinal product contains 37.155 mg lactose per tablet. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption who are on a lactose-free diet should take this amount into consideration.

<p><i>Antiretroviral agents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ritonavir; • nelfinavir; • nevirapine. 	<p><i>Antiretroviral agents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ritonavir; • nevirapine. 	<p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p>
<p>Meliane is not indicated during pregnancy. If pregnancy occurs during treatment with Meliane, further intake must be stopped</p> <p>The increased risk of VTE during the postpartum period should be considered when restarting Meliane (see section 4.2 and 4.4).</p>	<p>Meliane is not indicated during pregnancy. If pregnancy occurs during treatment with Meliane, further intake should be stopped</p>	<p>4.6 Pregnancy and lactation</p>
<p><u>Table of AE events</u> - Updates were done according to the below attached table</p>		<p>4.8 Undesirable effects</p>
<p><u>Description of selected adverse reactions</u></p> <p>An increased risk of arterial and venous thrombotic and thrombo-embolic events, including myocardial infarction, stroke, transient ischemic attacks, venous thrombosis and pulmonary embolism has been observed in women using CHCs, which are discussed in more detail in section 4.4.</p> <p><u>Conditions reported to deteriorate with pregnancy or previous COC use</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaundice and/or pruritus related to cholestasis; gallstone formation; systemic lupus erythematosus; exacerbation of chorea, herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss; Crohn's disease, ulcerative colitis, sickle cell anaemia; renal dysfunction; hereditary angioedema; porphyria; cervical cancer. 	<p><u>Conditions reported to deteriorate with pregnancy or previous COC use</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaundice and/or pruritus related to cholestasis; gallstone formation; systemic lupus erythematosus; exacerbation of chorea, herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss; Crohn's disease, ulcerative colitis, sickle cell anaemia; hereditary angioedema; porphyria; cervical cancer. 	

.....

Table: Risk factors for VTE

<i>Risk factor</i>	<i>Comment</i>
Obesity (body mass index over 30 kg/m ²)	Risk increases substantially as BMI rises. Particularly important to consider if other risk factors also present.
Prolonged immobilisation, major surgery, any surgery to the legs or pelvis, neurosurgery, or major trauma Note: temporary immobilisation including air travel >4 hours can also be a risk factor for VTE, particularly in women with other risk factors	In these situations it is advisable to discontinue use of the pill (in the case of elective surgery at least four weeks in advance) and not resume until two weeks after complete remobilisation. Another method of contraception should be used to avoid unintentional pregnancy. Antithrombotic treatment should be considered if Meliane has not been discontinued in advance.
Positive family history (venous thromboembolism ever in a sibling or parent especially at a relatively early age e.g. before 50).	If a hereditary predisposition is suspected, the woman should be referred to a specialist for advice before deciding about any CHC use.
Other medical conditions associated with VTE	Cancer, systemic lupus erythematosus, haemolytic uraemic syndrome, chronic inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis) and sickle cell disease.
Increasing age	Particularly above 35 years.

Table: Risk factors for ATE

<i>Risk factor</i>	<i>Comment</i>
Increasing age	Particularly above 35 years.
Smoking	Women should be advised not to smoke if they wish to use a CHC. Women over 35 who continue to smoke should be strongly advised to use a different method of contraception.
Obesity (body mass index over 30 kg/m ²)	Risk increases substantially as BMI rises. Particularly important to consider if other risk factors also present.
Prolonged immobilisation, major surgery, any surgery to the legs or pelvis, neurosurgery, or major trauma Note: temporary immobilisation including air travel >4 hours can also be a risk factor for VTE, particularly in women with other risk factors	In these situations it is advisable to discontinue use of the pill (in the case of elective surgery at least four weeks in advance) and not resume until two weeks after complete remobilisation. Another method of contraception should be used to avoid unintentional pregnancy. Antithrombotic treatment should be considered if Meliane has not been discontinued in advance.
Positive family history (venous thromboembolism ever in a sibling	If a hereditary predisposition is suspected, the woman should be referred to a specialist for

or parent especially at a relatively early age e.g. before 50).	advice before deciding about any CHC use.
Other medical conditions associated with VTE	Cancer, systemic lupus erythematosus, haemolytic uraemic syndrome, chronic inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis) and sickle cell disease.

Table of undesirable effects – section 4.8 of the physician's leaflet

System Organ Class	Adverse events reported in clinical trials			Adverse events reported post marketing
	Common (≥ 1/100)	Uncommon (≥ 1/1000, and < 1/100)	Rare (<1/1000)	
Eye disorders			contact lens intolerance	
Gastrointestinal disorders	nausea, abdominal pain	vomiting, diarrhea		
Immune system disorders			hypersensitivity	exacerbation of hereditary angioedema
Investigations	weight increased		weight decreased	
Metabolism and nutrition disorders		fluid retention		Hypertriglyceridemia, changes in glucose tolerance or effect on peripheral insulin resistance
Nervous system disorders	headache	migraine		
Vascular system			Venous thromboembolism (VTE), Arterial thromboembolism (ATE)	
Hepatobiliary disorders				liver function disturbances
Psychiatric disorders	depressed mood, mood altered	libido decreased	libido increased	
Reproductive system and breast disorders	breast pain, breast tenderness	breast hypertrophy	vaginal discharge, breast discharge	reduced menstrual flow, spotting, breakthrough bleeding and missed withdrawal bleeding, post pill amenorrhoea
Skin and subcutaneous		Rash, urticaria	Erythema nodosum,	chloasma,

tissue disorders			erythema multiforme	
------------------	--	--	------------------------	--

.....

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 3102.50)

תאריך 17/09/2014

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Meliane 109-12-29094-00

שם בעל הרישום באייר ישראל בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
<p>(2) <u>לפני השימוש בתרופה</u></p>	<p>אין להשתמש בתרופה אם:</p> <ul style="list-style-type: none"> סבלת בעבר ממחלת כבד חמורה 	<p>אין להשתמש בתרופה אם:</p> <ul style="list-style-type: none"> הנך סובלת מהפרעות בקרישת הדם (כגון מחסור בחלבון מסוג C, מחסור בחלבון מסוג S, ליקוי תורשתי באנטי תרומבין III, פקטור 5 לידן או תסמונת אנטי פוספוליפידית). הנך זקוקה לניתוח בעקבותיו תהיי חסרת יכולת להתנייד לזמן רב (ראי בהמשך "קרישי דם"). אם סבלת בעבר מהתקף לב או שבץ. הנך סובלת ממחלה שעלולה להגדיל את הסיכון להיווצרות קריש דם בעורקים, כגון: <ul style="list-style-type: none"> ○ סוכרת חמורה עם נזק לכלי הדם ○ יתר לחץ דם חריף ○ רמות גבוהות מאוד של שומנים בדם (כולסטרול או טריגליצרידים) ○ היפרהומוציסטמיה (מצב רפואי המאופיין ברמות גבוהות של הומוציסטאין בדם). <ul style="list-style-type: none"> סבלת בעבר ממחלת כבד חמורה, ונאמר לך על ידי הרופא שתפקודי הכבד שלך עדיין לא חזרו לרמתם התקינה. <p>מתי עליך לפנות לרופא ?</p> <p><u>פני בדחיפות לקבלת עזרה רפואית</u></p> <p>- אם את מבחינה בסימנים אפשריים של קריש דם העלולים להצביע על כך שנוצר בגופך קריש דם ברגל (כלומר פקקת של הורידים העמוקים), קריש דם בריאות (כלומר תסחיף ריאתי), התקף לב או שבץ מוחי (ראי "קרישי דם" בהמשך).</p> <p>לתיאור התסמינים של תופעות לוואי חמורות אלה, אנא ראי בסעיף זה "כיצד לזהות קריש דם".</p> <p>יתכן ותוכלי להשתמש במליאן אך ידרש מעקב צמוד יותר אצל הרופא שלך.</p>

לפני השימוש במליאן ספרי
לרופא אם אחד מהמצבים
הבאים קשור אליך או אם
אחד מהמצבים הבאים מופיע
לראשונה, מחמיר או חוזר
בזמן השימוש

שימוש במליאן עלול להעלות
את הסיכון שלך לקריש דם
(נקרא תרומבוזיס), במיוחד
בשנה הראשונה של השימוש.

לפני השימוש במליאן ספרי לרופא אם
אחד מהמצבים הבאים קשור אליך או
אם אחד מהמצבים הבאים מופיע
לראשונה, מחמיר או חוזר בזמן
השימוש

- אנמיה חרמשית (מחלה תורשתית של תאי הדם האדומים)
- דלקת של הבלב (פנקריאטיטיס) אם את זקוקה לניתוח או אם את חסרת תנועה לזמן ממושך (ראי בסעיף זה "קרישי דם").
- אם ילדת לאחרונה את נמצאת בסיכון מוגבר לפתח קרישי דם. היוועצי ברופא תוך כמה זמן לאחר הלידה את רשאית להתחיל נטילת מליאן.

קרישי דם

במקרים נדירים קריש דם עלול לחסום כלי דם ולגרום לבעיות חמורות.

טבלה חדשה הכוללת החמרות –
"כיצד לזהות קריש דם"
מצ"ב מטה בהמשך הטופס

פני בדחיפות לרופא. הפסיקי נטילת מליאן עד קבלת הנחיה אחרת מהרופא. בינתיים, השתמ באמצעי מניעה אחר כגון קונדום.

מה עלול לקרות אם קריש דם נוצר בוריד?

- אם קריש דם נודד מהרגל ומגיע לריאות עלול להיווצר תסחיף ריאתי.

גורמים המעלים את הסיכון שלך לפתח קריש דם בוריד

הסיכון לפתח קריש דם עם מליאן קטן, אך מצבים מסוימים יעלו את הסיכון. הסיכון שלך גבוה יותר:

- אם הינך סובלת מעודף משקל משמעותי (BMI מעל 30 ק"ג/מטר²).
- אם למישהו במשפחתך הקרובה היה מקרה של הופעת קריש דם בגיל צעיר (כגון מתחת לגיל 50) ברגלי, בריאה או באיברים אחרים. במקרה כזה יתכן ויש לך הפרעת קרישת דם תורשתית.
- עם הגיל (במיוחד מעל גיל 35 שנים לערך).
- אם ילדת בשבועות האחרונים.

טיסה (שנמשכת מעל 4 שעות) עלולה להעלות באופן זמני את הסיכון שלך לפתח קריש דם, בייחוד אם יש לך חלק מהגורמים האחרים המוזכרים מעלה.

גורמים המעלים את הסיכון שלך לפתח קריש דם בעורק

חשוב לציין שסיכון להתקף לב או שבץ מוחי כתוצאה מהשימוש במליאן הינו נמוך מאוד, אך עלול לעלות:

- עם הגיל (במיוחד מעל גיל 35 שנים)

(לערך)

- **אם הנך מעשנת.** בעת שימוש באמצעי מניעה הורמונלי משולב כגון מליאן מומלץ שתפסיקי לעשן. אם אינך מסוגלת להפסיק לעשן והנך מעל גיל 35 שנים, יתכן והרופא שלך ימליץ לך להשתמש באמצעי מניעה מסוג אחר.
- אם הנך סובלת מעודף משקל
- אם הנך סובלת מיתר לחץ דם
- אם במשפחתך הקרובה היה מקרה של התקף לב או שבץ בגיל צעיר (מתחת לגיל 50). במקרה כזה יתכן וגם לך יש סיכון גבוה יותר ללקות בהתקף לב או שבץ מוחי.
- אם את או אחד מבני משפחתך הקרובה סובלים מרמות גבוהות של שומנים בדם (כולסטרול או טריגליצרידים).
- אם הנך סובלת ממיגרנות, במיוחד "מירנה עם אאורה".
- אם הנך סובלת מבעיה בתפקוד הלבבי (הפרעה במסתמי הלב, הפרעה בקצב הלב הנקראת פרפור פרזדורים)
- אם הנך סובלת מסוכרת.

אם אחד מהמצבים המוזכרים מעלה משתנה במהלך השימוש במליאן, לדוגמא את מתחילה לעשן, אם אחד מבני משפחתך הקרובה פיתח קריש דם (פקקת) מסיבה לא ידועה או אם חלה עליה משמעותית במשקל גופך, ספרי על כך לרופא.

הגלולה וסרטן

אם את סובלת או סבלת בעבר מסרטן השד, מומלץ שלא תשתמשי במליאן.

הסיכון שלך לחלות בסרטן השד עולה:

- אם יש לך קרובת משפחה (אמא, אחות או סבתא) שחלתה בסרטן השד.

- אם את סובלת מהשמנת יתר חמורה.

פני לרופא מיד אם את מבחינה בשינויים בשיניים, כגון גומות בעור, שינויים בפטמה או אם את מבחינה או חשה בגושים.

פני לרופא מיד אם את חשה בכאב בטן חמור או הצהבה של לובן העיניים (צהבת).

אם את לוקחת, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם את לוקחת אחת מהתרופות הבאות העלולות לפגום בפעילות מליאן:

פני לרופא מיד אם את חשה בכאב בטן חמור

ריטונאביר לטיפול במחלת

<ul style="list-style-type: none"> • תרופות מסוימות לטיפול במחלת האיידס ודלקת כבד מסוג C (נקראות מעכבי פרטאז ו-non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) (נקראות תרופות הרגעה מסוימות (נקראות ברביטורטים) 	האיידס	
<p>אם מופיעה אצלך אחת או יותר מתופעות הלוואי, במיוחד אם היא חמורה או מתמשכת, או אם חל שינוי במצב בריאותך העשוי להיות קשור לשימוש במליאן, פני לרופא.</p> <p>תופעות לוואי חמורות – יש לפנות מיד לרופא</p> <p>תופעות לוואי נדירות – תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10,000</p> <ul style="list-style-type: none"> • קרישי דם מזיקים בוריד או בעורק לדוגמא: <ul style="list-style-type: none"> – ברגל או בכף הרגל (כגון DVT) – בריאה (כגון PE) – התקף לב – שבץ מוחי – שבץ מינורי או תסמינים חולפים דמויי שבץ הידועים כ- התקף איסכמי חולף (TIA) – קרישי דם בכבד, בקיבה/במע, בכליות או בעיניים סימנים של תגובה אלרגית חריפה או החמרה של אנגיואדמה תורשתית סימנים של סרטן השד כוללים: <ul style="list-style-type: none"> – הופעת גומה בעור – שינויים בפטמה סימנים של סרטן צוואר הרחם כוללים: <ul style="list-style-type: none"> – כאבים באגן – כאב בעת קיום יחסי מין סימנים של בעיות כבד חמורות כוללים: <ul style="list-style-type: none"> – כאב חמור בבטן העליונה – הצהבת העור או העיניים (צהבת) תופעות לוואי אחרות שדווחו <ul style="list-style-type: none"> – מצבים רפואיים העלולים להחמיר במהלך הריון או בשימוש קודם בתרופה: <ul style="list-style-type: none"> ○ חרשות תורשתית מסוג מסוים (otosclerosis) ○ התנפחות של חלקי גוף (אנגיואדמה תורשתית) 	<p>סימנים לפקקת, להתקף לב או לאירוע מוחי:</p> <ul style="list-style-type: none"> – שינויים פתאומיים בשמיעה, בחוש הריח או הטעם – תחושה של כאב בחזה המקרין ליד שמאל <p>תגובות של רגישות יתר</p> <p>אם הינך מרגישה גוש בשד</p> <p>הפרשה וגינאלית דימום וגינאלי כבד ובלתי רגיל</p> <p>כאב בבטן העליונה הצהבת העור (צהבת) דלקת כבד נגיפית (הפאטיטיס) גרד בכל הגוף</p>	<p>4) תופעות לוואי</p>

טבלת "כיצד לזהות קריש דם"

האם את חשה באחד מהסימנים הבאים?	ממה יתכן ואת סובלת?
<ul style="list-style-type: none"> נפיחות באחת הרגליים או לאורך וריד ברגל או בכף הרגל, במיוחד אם מלווה בתסמינים הבאים: <ul style="list-style-type: none"> כאב או רגישות ברגל שיתכן ויורגשו רק בעת עמידה או הליכה עלייה בחום ברגל המושפעת שינוי בצבע העור ברגל כגון חיוורון, אודם או כיחלון 	פקקת בוריד עמוק
<ul style="list-style-type: none"> קוצר נשימה פתאומי לא מוסבר או נשימה מואצת שיעול פתאומי ללא סיבה ברורה, שעלול להיות מלווה בדם כאב חד בחזה המתגבר בעת נשימה עמוקה תחושת סחרור או סחרחורת חמורות דופק מהיר או לא סדיר כאב חמור בבטן <p>אם אינך בטוחה שוחחי עם הרופא, מאחר וניתן לטעות ולחשוב כי חלק מהתסמינים כגון שיעול או קוצר נשימה, מיוחסים לבעיות קלות יותר כגון זיהום בדרכי נשימה (לדוגמא הצטננות).</p>	תסחיף ריאתי
<p>תסמינים אשר לרוב יופיעו בעין אחת:</p> <ul style="list-style-type: none"> איבוד ראייה פתאומי טשטוש ראייה שאינו מלווה בכאב, העלול להחמיר עד כדי אובדן ראייה 	פקקת בוריד ברשתית העין (קריש דם בעין)
<ul style="list-style-type: none"> כאב, אי נוחות, לחץ או כבדות בחזה תחושת סחיטה או מלאות בחזה, בזרוע או מתחת לעצם החזה תחושת מלאות, מחנק או קשיי עיכול תחושת אי נוחות בחלק העליון של הגוף המקרינה לגב, ללסת, לגרון, לזרוע ולבטן הזעה, בחילה, הקאה או סחרחורת חולשה קיצונית, חרדה או קוצר נשימה דופק מהיר או לא סדיר 	התקף לב
<ul style="list-style-type: none"> חולשה פתאומית או נימול בפנים, בזרוע או ברגל, במיוחד בצד אחד של הגוף בלבול, קשיי דיבור או הבנה פתאומיים קשיי ראייה פתאומיים בעין אחת או בשתי העיניים קשיי הליכה, סחרחורת, אובדן שיווי משקל או קואורדינציה פתאומיים כאב ראש פתאומי חמור או מתמשך ללא סיבה ידועה איבוד הכרה או עילפון עם או ללא פרכוס <p>לעיתים התסמינים של שבץ מוחי יכולים להיות קצרים, עם החלמה כמעט מיידית ומלאה, אך עדיין עליך לפנות לקבלת טיפול רפואי מיד, מאחר ואת עלולה להיות בסיכון לשבץ נוסף.</p>	שבץ מוחי
<ul style="list-style-type: none"> התנפחות ושינוי קל לצבע כחול של קצוות הגוף כאב חמור בבטן 	קרישי דם החוסמים כלי דם אחרים