

# הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 05.2013)

תאריך \_\_\_\_\_

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Visabelle 146-40-33320-00

שם בעל הרישום באייר ישראל בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

החמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
		התוויות
		מתי אין להשתמש בתכשיר?
<p>ויזאבל ודלדול העצם (אוסטאופורוזיס) שינויים בצפיפות עצם השימוש בויזאבל עלול להשפיע על חוזק העצם במתבגרות (מגיל 12 שנים עד מתחת לגיל 18 שנים). אם גילך נמוך מ-18 שנים הרופא שלך ישקול את התועלות והסיכונים הצפויים עבורך בשימוש בויזאבל, תוך התחשבות בגורמי סיכון אפשריים לדלדול העצם (אוסטאופורוזיס).</p> <p>אם את נוטלת ויזאבל, צריכה הולמת של סידן וויטמין D מהמזון או מתוספי תזונה, תועיל לעצמות שלך.</p> <p>אם יש לך סיכון מוגבר לחלות באוסטאופורוזיס (החלשות של העצמות בשל איבוד מינרלים של העצם), הרופא ישקול את הסיכונים והתועלות של הטיפול בויזאבל, זאת מאחר והתרופה מדכאת באופן מתון את הייצור של אסטרוגן (סוג אחר של הורמון נשי) בגוף שלך.</p> <p>...</p> <p><b>ילדות ומתבגרות</b></p> <p>השימוש בויזאבל עלול להשפיע על חוזק העצם במתבגרות (מגיל 12 שנים ועד מתחת לגיל 18 שנים). אם גילך נמוך מ-18 שנים הרופא שלך ישקול את התועלות והסיכונים הצפויים עבורך בשימוש בויזאבל, תוך התחשבות בגורמי סיכון אפשריים לדלדול העצם (אוסטאופורוזיס).</p>	<p>ויזאבל ודלדול העצם (אוסטאופורוזיס)</p> <p>אם יש לך סיכון מוגבר לחלות באוסטאופורוזיס (החלשות של העצמות בשל איבוד מינרלים של העצם), הרופא ישקול את הסיכונים והיתרונות של הטיפול בויזאבל, זאת מאחר והתרופה מדכאת באופן מתון את הייצור של אסטרוגן (סוג אחר של הורמון נשי) בגוף שלך.</p>	אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:
		אין להשתמש בתרופה מבלי

		להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:
<p>אם את לוקחת, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספרי על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם את לוקחת:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• תרופות ותכשירים שעלולים להפחית את ההשפעה של ויזאבל <ul style="list-style-type: none"> <li>○ תרופות לטיפול בכפיון (אפילפסיה) (כגון פניטואין, בארביטוראטים, פרימידון, קארבאמאזפין, אוקסקארבאמאזפין, טופיראמאט, פלבאמאט)</li> <li>○ תרופות לטיפול בשחפת (כגון ריפאמפיצין)</li> <li>○ תרופות לטיפול בנגיף האיידס (HIV) <b>ונגיף צהבת מסוג C הנקראות מעכבי פרוטאז</b> ומעכבי רברס טרנסקריפטאז שאינם נוקלאוזידים (כגון ריטונאביר, נביראפין, <b>אפאבירנז</b>)</li> <li>○ תרופות לטיפול בזיהומים פטריתיים (כגון גריזופולבין, קטוקונאזול)</li> <li>○ התכשיר הצמחי סנט ג'ונס וורט (היפריקום).</li> </ul> </li> <li>• תרופות ומזון שעלולים להגדיל את הרמות של ויזאבל בדם ולגרומ לתופעות לוואי <ul style="list-style-type: none"> <li>○ תרופות אנטי-פטרייתיות (כגון קטוקונאזול, איטראקונאזול, פלוקונאזול)</li> <li>○ תרופות אנטיביוטיות (כגון אריתרומיצין, קלאריתרומיצין ורוקסיתרומיצין)</li> <li>○ תרופות לטיפול בדיכאון (כגון נפאזודון, פלובוקסאמין, פלואוקסטין)</li> <li>○ סותר חומצה (כגון סימטידין)</li> <li>○ תרופות ללחץ דם (כגון דילטיאזם, וראפאמיל)</li> <li>○ תרופות לטיפול בנגיף האיידס (HIV) מסוג מעכבי פרוטאז (כגון ריטונאביר, סאקווינאביר, אינדינאביר או נלפינאביר)</li> <li>○ אשכוליות</li> </ul> </li> </ul>	<p>אם את לוקחת, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספרי על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם את לוקחת:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• תרופות ותכשירים שעלולים להפחית את ההשפעה של ויזאבל <ul style="list-style-type: none"> <li>○ תרופות לטיפול בכפיון (אפילפסיה) (כגון פניטואין, בארביטוראטים, פרימידון, קארבאמאזפין, אוקסקארבאמאזפין, טופיראמאט, פלבאמאט)</li> <li>○ תרופות לטיפול בשחפת (כגון ריפאמפיצין)</li> <li>○ תרופות לטיפול בנגיף האיידס (HIV) מסוג מעכבי רברס טרנסקריפטאז שאינם נוקלאוזידים (כגון נביראפין)</li> <li>○ תרופות לטיפול בזיהומים אחרים (תרופות אנטיביוטיות כגון גריזופולבין)</li> <li>○ התכשיר הצמחי סנט ג'ונס וורט (היפריקום).</li> <li>• תרופות ומזון שעלולים להגדיל את הרמות של ויזאבל בדם ולגרומ לתופעות לוואי <ul style="list-style-type: none"> <li>○ תרופות אנטי-פטרייתיות (כגון קטוקונאזול, איטראקונאזול, פלוקונאזול)</li> <li>○ תרופות אנטיביוטיות (כגון אריתרומיצין, קלאריתרומיצין ורוקסיתרומיצין)</li> <li>○ תרופות לטיפול בדיכאון (כגון נפאזודון, פלובוקסאמין, פלואוקסטין)</li> <li>○ סותר חומצה (כגון סימטידין)</li> <li>○ תרופות ללחץ דם (כגון דילטיאזם, וראפאמיל)</li> <li>○ תרופות לטיפול בנגיף האיידס (HIV) מסוג מעכבי פרוטאז (כגון ריטונאביר, סאקווינאביר, אינדינאביר או נלפינאביר)</li> <li>○ אשכוליות</li> </ul> </li> </ul> </li></ul>	<p>תגובות בין תרופותיות:</p>
		הריון והנקה:
		כיצד תשתמש בתרופה:
		תופעות לוואי:

.....

.....

.....

**הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא**  
 (מעודכן 05.2013)

תאריך \_\_\_\_\_

**שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Visabelle 146-40-33320-00**

**שם בעל הרישום באייר ישראל בע"מ**

**טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !**

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
		Indication
		contraindications
		Posology, dosage & administration
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Osteoporosis</i> Changes in bone mineral density (BMD) The use of Visabelle in adolescents (12 to &lt;18 years) over a treatment period of 12 months was associated with a decrease in bone mineral density (BMD) in the lumbar spine (L2-L4). The mean relative change in BMD from baseline to the end of treatment (EOT) was - 1.2% with a range between -6% and 5% (IC 95%:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Osteoporosis</i> In patients who are at an increased risk of osteoporosis a careful risk-benefit assessment should be performed before starting Visabelle because endogenous estrogen levels are moderately decreased during treatment with Visabelle (see section 5.1).</li> </ul>	<b>Special Warnings and Special Precautions for Use</b>

-1.70% and -0.78%, n=103. Repeated measurement at 6 months after the EOT in a subgroup with decreased BMD values showed a trend towards recovery. (Mean relative change from baseline: -2.3% at EOT and -0.6% at 6 months after EOT with a range between -9% and 6% (IC 95%: -1.20% and 0.06% (n=60))

Loss of BMD is of particular concern during adolescence and early adulthood, a critical period of bone accretion. It is unknown if BMD decrease in this population will reduce peak bone mass and increase the risk for fracture in later life. (see sections 4.2 and 5.1)

In patients who are at an increased risk of osteoporosis a careful risk-benefit assessment should be performed before starting Visabelle because endogenous estrogen levels are moderately decreased during treatment with Visabelle (see section 5.1).

Adequate intake of calcium and Vitamin D, whether from the diet or from supplements, is important for bone health in women of all ages.

...

- Effects of other medicinal products on Visabelle

Progestogens including dienogest are metabolized mainly by the cytochrome P450 3A4 system (CYP3A4) located both in the intestinal mucosa and in the liver. Therefore, inducers or inhibitors of CYP3A4 may affect the progestogen drug metabolism.

An increased clearance of sex hormones due to enzyme induction may reduce the therapeutic effect of Visabelle and may result in undesirable effects e.g., changes in the uterine bleeding profile.

A reduced clearance of sex hormones due to enzyme inhibition may increase the exposure to dienogest and may result in undesirable effects.

- Substances increasing the

- Effects of other medication on Visabelle

- Individual enzyme-inducers or inhibitors (CYP3A4)

Progestogens including dienogest are metabolized mainly by the cytochrome P450 3A4 system (CYP3A4) located both in the intestinal mucosa and in the liver. Therefore, inducers or inhibitors of CYP3A4 may affect the progestogen drug metabolism.

An increased clearance of sex hormones due to enzyme induction may reduce the therapeutic effect of Visabelle and may result in undesirable effects e.g., changes in the uterine bleeding profile.

A reduced clearance of sex

**Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction**

clearance of sex hormones (diminished efficacy by enzyme-induction), e.g.:

phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin, and possibly also oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin, and products containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*).

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

The effect of the CYP 3A4 inducer rifampicin was studied in healthy postmenopausal women. Co-administration of rifampicin with estradiol valerate/dienogest tablets led to significant decreases in steady state concentrations and systemic exposures of dienogest and estradiol. The systemic exposure of dienogest and estradiol at steady state, measured by AUC(0-24h), were decreased by 83% and 44%, respectively.

- Substances with variable effects on the clearance of sex hormones:

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

- Substances decreasing the clearance of sex hormones (enzyme inhibitors)

Dienogest is a substrate of cytochrome P450 (CYP) 3A4.

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

Concomitant administration of strong

hormones due to enzyme inhibition may increase the exposure to dienogest and may result in undesirable effects.

- Substances with enzyme-inducing properties

Interactions can occur with drugs (e.g. phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin, and possibly also oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin, nevirapine and products containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) that induce microsomal enzymes (e.g., cytochrome P450 enzymes) which can result in increased clearance of sex hormones.

Maximum enzyme induction is generally not seen for 2-3 weeks but may then be sustained for at least 4 weeks after the cessation of therapy.

The effect of the CYP 3A4 inducer rifampicin was studied in healthy postmenopausal women. Co-administration of rifampicin with estradiol valerate/dienogest tablets led to significant decreases in steady state concentrations and systemic exposures of dienogest and estradiol. The systemic exposure of dienogest and estradiol at steady state, measured by AUC(0-24h), were decreased by 83% and 44%, respectively.

- Substances with enzyme-inhibiting properties

Known CYP3A4 inhibitors such as azole antifungals (e.g. ketoconazole, itraconazole, fluconazole), cimetidine, verapamil, macrolides (e.g. erythromycin, clarithromycin and roxithromycin), diltiazem, protease inhibitors (e.g. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), antidepressants (e.g. nefazodone, fluvoxamine, fluoxetine), and grapefruit juice

<p>CYP3A4 inhibitors can increase plasma concentrations of dienogest.</p> <p>Coadministration with the strong CYP3A4 enzyme inhibitor ketoconazole resulted in a 2.9-fold increase of AUC (0-24h) at steady state for dienogest. Concomitant administration of the moderate inhibitor erythromycin increased the AUC (0-24h) of dienogest at steady state by 1.6-fold</p> <p>...</p>	<p>may increase plasma levels of progestogens and result in undesirable effects.</p> <p>In a study investigating the effect of CYP3A4 inhibitors (ketoconazole, erythromycin) on the combination of estradiol valerate/dienogest, steady state dienogest plasma levels were increased. Co-administration with the strong inhibitor ketoconazole resulted in a 186% increase of AUC(0-24h) at steady state for dienogest. When co-administered with the moderate inhibitor erythromycin, the AUC (0-24h) of dienogest at steady state were increased by 62%. The clinical relevance of these interactions is unknown.</p>	
		<p><b>pregnancy Fertility, and Lactation</b></p>
<p>...</p> <p><b>Decrease of bone mineral density</b> In an uncontrolled clinical trial with 111 adolescent women (12 to &lt;18 years) who were treated with Visabelle, 103 had BMD measurements. Approximately 72% of these study participants experienced a decrease in BMD of the lumbar spine (L2-L4) after 12 months of use (see section 4.4).</p> <p>...</p>		<p><b>Adverse events</b></p>

.....