

FERRING

PHARMACEUTICALS

Endometrin

חומר פעיל:

1 vaginal tablet contains 100 mg progesterone

התוויה:

Progesterone supplementation or replacement in cases such as treatment of infertile women and IVF

חברת פרינג פרמאצויטיקלס בע"מ מבקשת להודיע על עדכון עלון לרופא ועלון לצרכן באפריל 2018.

מצורפים עלונים מעודכנים. החלקים שעודכנו מסומנים.

עדכונים בטיחות עיקריים מפורטים בטבלה מטה ומסומנים בצהוב. לכל העדכונים יש לעיין בעלונים המצורפים.

עלון לרופא	
עדכון עיקרי	פרק
<i>Use in special populations</i> There is no experience with use of Endometrin in patients with impaired liver or renal function.	4.2 Posology and method of administration
Endometrin should not be used in individuals with any of the following conditions: <ul style="list-style-type: none">Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.Undiagnosed vaginal bleedingKnown missed abortion or ectopic pregnancySevere hepatic dysfunction or diseaseKnown or suspected breast or genital tract cancerActive arterial or venous thromboembolism or severe thrombophlebitis, or a history of these eventsPorphyria	4.3 Contraindications
Endometrin should be discontinued if any of the following conditions are suspected: myocardial infarction, cerebrovascular disorders, arterial or venous thromboembolism (venous thromboembolism or pulmonary embolism), thrombophlebitis, or retinal thrombosis. Cautious use in patients with mild to moderate hepatic dysfunction. Patients with a history of depression need to be closely observed. Consider discontinuation if symptoms worsen.	4.4 Special warnings and special precautions for use

Because progesterone may cause some degree of fluid retention, conditions that might be influenced by this factor (e.g. epilepsy, migraine, asthma, cardiac or renal dysfunction) require careful observation.

A decrease in insulin sensitivity and thereby in glucose tolerance has been observed in a small number of patients on oestrogen-progestogen combination drugs. The mechanism of this decrease is not known. For this reason, diabetic patients should be carefully observed while receiving progesterone therapy.

Sex steroid use may also increase the risk of retinal vascular lesions. To prevent these latter complications, caution is to be taken in users >35 years, in smokers, and in those with risk factors for atherosclerosis. Use should be terminated in case of transient ischemic events, appearance of sudden severe headaches, or vision impairments related to papillary edema or retinal hemorrhage.

Abrupt discontinuation of progesterone dosing may cause increased anxiety, moodiness, and increased sensibility to seizures.

Before starting treatment with Endometrin, the patient and her partner should be assessed by a doctor for causes of infertility.

Drugs known to induce the hepatic cytochrome-P450-3A4 system (e.g. rifampicin, carbamazepine or St. John's wort (*Hypericum perforatum*)-containing herbal products) may increase the elimination rate and thereby decrease the bioavailability of progesterone. In contrast ketoconazole and other inhibitors of cytochrome P450-3A4 may decrease elimination rate and thereby increase the bioavailability of progesterone. The effect of concomitant vaginal products on the exposure of progesterone from Endometrin has not been assessed. However, Endometrin is not recommended for use with other vaginal products (such as antifungal products) as this may alter progesterone release and absorption from the vaginal tablet.

Pregnancy:

Endometrin vaginal tablets are only indicated during the first trimester of pregnancy for use as part of an assisted reproduction (ART) regimen.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

There is yet limited and inconclusive data on the risk of congenital anomalies, including genital abnormalities in male or female infants, following intrauterine exposure during pregnancy.

In the pivotal trial, the rate of foetal anomalies following 10-week exposure to Endometrin 100 mg TID was 4.5% in the Endometrin TID group, a total of 7 cases of foetal anomalies (i.e. oesophageal fistula, underdeveloped right ear with hypospadias, small aorta/ valvular regurgitation/ deviated septum, hand deformity, cleft palate/cleft lip, hydrocephalus and holoprosencephaly/ proboscis/ polydactylia) were seen in 404 patients. The rate of foetal anomalies observed during the clinical trial is comparable with the event rate described in the general population, although the total exposure is too low to allow conclusions to be drawn.

During the conduct of the pivotal clinical trial, the number of spontaneous abortions and ectopic pregnancies associated with the use of Endometrin 100 mg TID were 5.4% and 1%, respectively.

Breast-feeding

Detectable amounts of progesterone have been identified in the milk of mothers. Therefore Endometrin should not be used during lactation.

Endometrin has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Progesterone may cause drowsiness and/or dizziness; therefore caution is advised in drivers and users of machines.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Nervous system disorders: Uncommon- Dizziness, Insomnia. Not known- Fatigue

Gastrointestinal disorders: Common - Abdominal pain
Uncommon – Diarrhoea, Constipation Not known- Vomiting

Skin and subcutaneous tissue disorders : Not known- Hypersensitivity reactions

Reproductive system and breast disorders: Common - Uterine spasm

Uncommon – Vaginal mycosis, Breast disorders**, Pruritus genital

* Vulvovaginal disorders such as vulvovaginal discomfort, vaginal burning sensation, vaginal discharge, vulvovaginal dryness and vaginal haemorrhage.

4.8 Undesirable effects

FERRING

PHARMACEUTICALS

have been reported following use of Endometrin, with cumulative reporting frequency of 1.5%.

** Breast disorders, such as **breast pain, breast swelling** and breast tenderness have been reported in the clinical trial as single cases, with cumulative reporting frequency of 0.4%.

High doses of progesterone may cause drowsiness

4.9 Overdose

בעלון לצרכן	
העדכון	פרק
<p>היי זהירה מאוד ודווחי מיד לרופא שלך אם את חווה את התסמינים הבאים במהלך הטיפול או מספר ימים לאחר המנה האחרונה:</p> <ul style="list-style-type: none"> • כאבים בשוקיים או בחזה, קוצר נשימה פתאומי או שיעול עם דם, שמעידים על אפשרות של קרישי דם ברגליים, בלב או בריאות. • כאב ראש חריף או הקאות, סחרחורת, עילפון, או שינויים בראייה או בדיבור, חולשה או חוסר תחושה בזרוע או ברגל, שמעידים על אפשרות של קרישי דם במוח או בעין. <p>החמרה של תסמיני דיכאון</p> <p>.....</p> <p>אם את נוטלת, או אם נטלת לאחרונה, או אם ייתכן שתיטלי תרופות אחרות כלשהן, כולל תרופות ללא מרשם או תוספי תזונה, הודיעי לרופא שלך או לרוקח. במיוחד אם את נוטלת:</p> <ul style="list-style-type: none"> • קרבמזפיין (carbamazepine) לטיפול באפילפסיה, נויראלגיה טריגמינלית (trigeminal neuralgia), תפלת השתן (diabetes insipidus), מאניה (mania), טיפול מגיעתי בהפרעה דו קוטבית (manic depressive illness); ריפמפיין (rifampin) לטיפול בשחפת ותכשירים המכילים פרע מחורר (St. John's wort) לטיפול בדיכאון קל עד בינוני - תכשירים האלה עלולים להפחית את היעילות. • תכשירים שמכילים קטוקונזול (ketoconazole) (לטיפול בפטרת) ומשחות נגד פטריות בנרתיק. תכשירים אלה יכולים לגרום לשינוי בפעולות של פרוגסטרון. <p>היריון והנקה</p> <p>אפשר להשתמש באנדומטרין במהלך שליש הראשון של ההיריון בנשים שזקוקות לתוספת פרוגסטרון במהלך תוכנית טיפולי פוריות.</p> <p>טרם ניתן לבסס את הערכת הסיכונים למומים מולדים (מצבים שמתגלים לאחר הלידה), כולל מומים באיברי מין אצל ילודים זכרים או נקבות, כתוצאה מחשיפה לפרוגסטרון ממקור חיצוני לגוף במהלך ההיריון באופן מלא.</p> <p>אין להשתמש בתרופה הזאת במהלך הנקה.</p>	<p>2. לפני השימוש באנדומטרין</p>
<p>המינון הרגיל הוא 100 מ"ג שיש להחדיר ישירות בתוך הנרתיק שלך שלוש פעמים ביום, החל ביום הראשון של שאיבת הביציות. ניתן להמשיך את השימוש בתרופה עד 12 שבועות מיום השאיבה.</p> <p>אם את מפסיקה ליטול אנדומטרין</p>	<p>3. כיצד תשתמש בתרופה?</p>

<p>בבקשה התייעצי עם הרופא שלך או עם הרוקח אם את מתכוונת להפסיק להשתמש באנדומטרין או שהפסקת להשתמש באנדומטרין. הפסקה פתאומית של נטילת פרוגסטרון יכולה לגרום חרדה מוגברת, למצבי רוח ירודים, ולרגישות מוגברת ללקות פרכוסים.</p>	
<p>תופעות הלוואי הנפוצות ביותר הן כאב ראש, הפרעות בנרתיק והתכווצויות של הרחם.</p> <p>יש להפסיק שימוש ולפנות מיד לרופא שלך אם מופיעות התופעות הבאות במהלך הטיפול או אפילו כמה ימים לאחר המנה האחרונה:</p> <ul style="list-style-type: none"> • כאבים בשוקיים או בחזה, במפשעה או בגפיים, גושים בשדיים, קוצר נשימה פתאומי או שיעול עם דם, שמעידים על אפשרות של קרישי דם ברגליים, בלב או בריאות. • כאב ראש חריף ופתאומי או הקאות, סחרחורת, עילפון, או שינויים בראייה או בדיבור, חולשה או חוסר תחושה של זרוע או של רגל, שמעידים על אפשרות של קרישי דם במוח או בעין. • החמרה של תסמיני דיכאון. <p>תופעות לוואי שכיחות (common) - תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשות מתוך 100</p> <ul style="list-style-type: none"> • כאב ראש • התנפחות הבטן (בטן נפוחה) • כאב בטן • בחילה • התכווצויות של הרחם <p>תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) - תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשות מתוך 1,000</p> <ul style="list-style-type: none"> • סחרחורת • נדודי שינה • שלשול • עצירות • סרפדת (פריחה אלרגית) • פריחה • הפרעות בנרתיק (למשל אי נוחות בנרתיק, תחושת צריבה, הפרשה, יובש ודימום) • דלקת פטרייתית בנרתיק • הפרעות בשד (למשל כאב בשדיים, התנפחות השדיים ורגישות של השדיים) • גירוד באזור איברי הרבייה • בצקת היקפית (התנפחות כתוצאה מהצטברות נוזלים), נפיחות ברגליים <p>תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה)</p> <p>תופעות הלוואי המצוינות בהמשך נצפו אחרי שהתכשיר שווק. שכיחותן אינה ידועה (אין אפשרות להעריך אותה על בסיס הנתונים הקיימים):</p> <ul style="list-style-type: none"> • עייפות • הקאות • תגובות אלרגיות • נמנום 	<p>4. תופעות לוואי</p>



העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום באתר האינטרנט של אגף הרוקחות.

ניתן גם לקבל את העלונים בעותק קשיח ע"י פניה לבעל הרישום: חברת פרינג פרמצאוטיקלס בע"מ,

רחוב השיטה 8 קיסריה.

בברכה,
אורית זוזוט

מנהלת איכות ורגולציה
פרינג פרמצאוטיקלס בע"מ