

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CRINONE %8 vajinal jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her vajinal aplikatör etkin madde olarak 90 mg progesteron (%8 ağırlık/ağırlık) içerir.

Yardımcı maddeler: 0,9 mg sorbik asit
Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz polietilen vajinal aplikatör içerisinde beyaz ile beyazımsı vajinal jel

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Luteal faz yetmezliğine bağlı infertilite
- İn vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan normal ovulatuvar siklusları olan tubal, idiopatik, endometriozise bağlı infertilite

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

CRINONE ile intravajinal tedavi, spesifik endikasyona ve her hastanın terapötik cevabına göre ayarlanmalıdır. En düşük etkin doz uygulanmalıdır.

CRINONE'un, endometriyumda sekretuar bir transformasyonu endüklemek üzere vajinal yoldan uygulanması ancak endometriyum endojen veya eksojen estrogen ile yeterli ölçüde hazırlanmışsa endikedir. Bu gibi vakalarda, gebelik meydana gelmemişse CRINONE tedavisinin kesilmesinden sonraki 3-7 gün içinde kesilme kanaması meydana gelir.

CRINONE, intravajinal olarak uygulanır. CRINONE her gün aynı saatte uygulanmalıdır. Bir CRINONE dozu unutulduğunda hatırlar hatırlamaz, o doz hemen uygulanmalı ve önceki programa göre uygulamaya devam edilmelidir. Önerilen günlük dozdan fazlası uygulanmamalıdır.

Luteal faz yetmezliğine bağlı infertilite tedavisi:

Dokümanite edilmiş ovülasyonun ardından veya isteğe bağlı olarak, siklusun 18 ila 21. gününden başlayarak her gün bir uygulama (1.125 g % 8 jel).

İn vitro fertilizasyon (IVF) sırasında kullanım:

Laboratuvar testleri ile gebelik gösterilmişse, 30 gün boyunca, günlük Crinone %8 Jel uygulaması sürdürülmelidir.

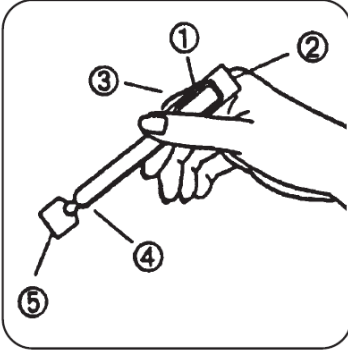
Uygulama şekli:

- Doktorunuz başka bir öneride bulunmadı ise günde tek doz, sabahları kullanımı önerilir.
- Kullandıktan sonra yatarak istirahate gerek yoktur. Aksine günlük aktiviteler ilacın dağılımını olumlu etkileyeceğinden vajinada birikim ihtimali azalacaktır.
- Vajinal kullanım için özel tasarlanmış aplikatörü ile dokuya zarar vermeden uygulanır.

CRINONE'u kendinize uygulamadan önce, lütfen aşağıdaki talimatları dikkatlice okuyunuz:

Aplikatörünüzün görünüşü:

1. Hava bölmesi
2. Kalın ucun düz tarafı
3. Kalın uç
4. İnce uç
5. Kapak



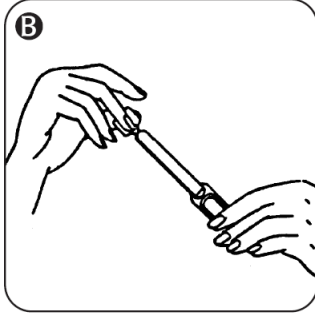
Aplikatörünüzün kullanıma hazırlanışı:

- Aplikatörü kapalı paketinden çıkarınız. Büküp koparılarak açılan başlığı bu aşamada çıkarmayınız.

Dikkat: Yüksek irtifalarda (762 metre üzeri) uygulayabilmek için kalın uçtaki kabarıklığın düz kısmına iğne ile delik açınız. Bu yüksek irtifalarda aplikatörün içi ile dışı arasında oluşan hava basıncı farkını düzenleyecektir. Alınacak doz miktarını etkilemeyecektir.

- Aplikatörü kalın ucundan sıkıca kavrayınız. İçindekilerin ince uçta birikmesini sağlamak üzere aşağı doğru tutarak termometre salları gibi sallayınız.

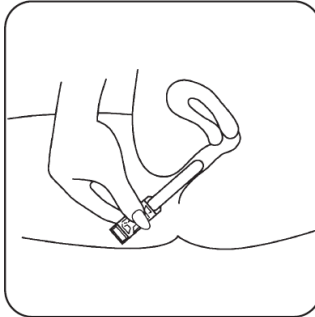
Aplikatörün açılışı:



- Şimdi, aplikatörün ince ucundaki kapağı büküp kopararak açınız ve başlığı atınız. Jelin kullanmaya başlamadan önce dışarı akmasını önlemek için bu aşamada hava bölmesini sıkmayınız.

Aplikatörün yerleştirilmesi:

- Aplikatörü, oturma pozisyonunda veya dizleriniz bükülmüş olarak sırt üstü yatarken yerleştiriniz. Aplikatörün ince ucunu yavaşça, elleriniz vücudunuza değene kadar vajinaya sokunuz.
- Jeli vajinanın içine doğru itmek üzere aplikatörün kalın ucundaki hava bölmesini sıkınız.
Dikkat: Yüksek irtifalarda uygulamak için baş parmağınızı veya parmağınızı kalın uçtaki kabarıklığın düz kısmına açtığınız deliğin üzerine koyunuz.



Aplikatörünüzü kullandıktan sonra:

- Aplikatörü çıkarınız ve atınız. Aplikatörde az bir miktar jel kalması önemli değildir. Yeterli dozu almış olursunuz.
- CRINONE jel vajinanızda birkaç gün kalabilir. Bu süre boyunca bej ile kahverengimsi kümelenmiş şekilde veya bulanık beyaz akıntınız olabilir. Endişe edilecek bir durum değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). Böbrek bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Uygulanabilir değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Uygulanabilir değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

1. CRINONE formülasyonunun bileşenlerinden herhangi birine karşı bilinen hassasiyet.
2. Teşhis edilmemiş rahim kanaması.
3. Göğüste veya genital organlarda bilinen veya şüphelenilen progesteron-duyarlı malignansi.
4. Akut porfiri
5. Tromboflebit, tromboembolik bozukluklar, serebral apopleksi veya bu bozukluklara ilişkin hikayesi olan hastalar.
6. Atlanmış düşük
7. Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya karaciğer hastalığı.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CRINONE ile trombotik bozukluklar bildirilmemiştir. Bununla birlikte, bazı araştırmalarda, hormon replasman tedavisine bağlı olarak tromboflebit ve/veya tromboembolik bozukluklarda bir artış riski bildirilmiştir. Hormon replasman tedavisi sırasında hekim, trombotik bozukluklar (tromboflebit, retinal tromboz, serebral embolizm ve pulmoner embolizm dahil) olasılığına karşı dikkatli olmalı ve bunların erken belirtilerine karşı hazır bulunmalıdır. Bunlardan herhangi birinin meydana gelmesi veya şüphelenilmesi halinde hormon replasman tedavisi hemen kesilmelidir. Trombotik bozukluklara ilişkin risk faktörü taşıyan hastalar dikkatle gözlenmelidir.

Tromboembolizm riski estrojenler ile bağlantılı olmasına rağmen, progestinler ile bir bağlantı halen tartışmalıdır. Bu nedenle, kişisel veya aile öyküsü gibi tromboembolik olaylar için genel kabul görmüş risk faktörleri olan kadınlarda, Crinone tedavisi mevcut riski daha da artırabilir. Bu kadınlarda, Crinone uygulamasının yararlarının risklere karşı değerlendirilmesi gerekir. Ancak gebeliğin kendisinin de tromboembolik olay riski taşıdığı unutulmamalıdır. Tedavi öncesi ve sırasında periyodik muayenelerde tıbbi anamnez ve fiziki muayenede özellikle göğüsler ve pelvik organlar üzerinde durulmalı ve bir Papanicolaou smear (simir) alınmalıdır.

CRINONE ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Bütün düzensiz vajinal kanama vakalarında olduğu gibi ara kanama vakalarında işlevsel olmayan nedenler düşünülmelidir. Tanı konmamış vajinal kanama durumlarında, uygun diyagnostik incelemeler yapılmalıdır.

Crinone düşük tehditlerinde endike değildir. Düşük durumunda tedavi durdurulmalıdır.

Progesteronlar bir ölçüde sıvı tutulmasına neden olabilecekleri için bu faktörden etkilenebilecek epilepsi, astım, migren ve kalp veya böbrek fonksiyon bozukluğu gibi hastalıkları olan kadınların dikkatle gözlem altında tutulması gerekir.

Depresyon geçmişi olan hastalar dikkatle gözlenmeli ve depresyon ciddi bir ölçüde tekrar ortaya çıkarsa CRINONE kesilmelidir.

Azalan glukoz toleransı, estrojen-progestin kombine ilaçları kullanan hastalarda az sayıda görülmüştür. Bu düşüşün mekanizması bilinmemektedir. Bu nedenle, diyabetik hastalar progestin tedavisi alırken dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Progesteronlarla tedavi, postmenopozal semptomların ortaya çıkışını maskeleyebilir. Progesteronların endometriyum gibi organların yapısında ve patolojisindeki etkisi nedeniyle

ilgili numuneler verilen patolojilere, progesteron tedavisi uygulandığı söylenmelidir. Progesteronlar önceden mevcut porfiriya belirtilerini kötüleştirebilir. Bu nedenle, bu gibi hastalarda CRINONE kullanılması önerilmez.

Yardımcı madde olarak kullanılan sorbitol asit lokal deri reaksiyonlarına (kontakt dermatit gibi) ya da vajinal irritasyona sebebiyet olabilir.

Mutajenez ve Karsinojeniz: Doğal progesteronun karsinojenik ve mutajenik potansiyeli tespit edilmemiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçlarla hiç bir etkileşimi bildirilmemesine rağmen, CRINONE'un diğer intravajinal preparatlarla birlikte kullanılması önerilmemektedir. Eğer aynı anda başka bir antivajinal tedavi kullanılacaksa, uygulamadan en az 6 saat önce ya da sonra olmalıdır. Kullanımdan birkaç gün sonra bile, olası jel birikiminden ötürü, vajinal boşalma gibi küçük beyaz globüller görülebilir. Hastaya vajinal yolla antifungal bir tedavi uygulanıyorsa oral tedaviye geçilmesi önerilir.

CYP3A4 indükleyiciler ile oral progesteronlar arasında serum progesteron seviyelerinin düşmesi ile sonuçlanan etkileşime ait bulgu olmasına rağmen CYP3A4 indükleyiciler ile tekrarlayan CRINONE vaginal jel uygulaması sonucunda progesteron seviyelerinde anlamlı değişiklik beklenmemektedir.

Laboratuvar testleri etkileşimleri: CRINONE'un laboratuvar testleri üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

CRINONE çocuklarda kullanıma yönelik değildir.

Geriyatrik popülasyon

CRINONE yaşlılarda kullanıma yönelik değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelikte kullanım kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Geçerli değildir.

Gebelik Dönemi

Korpus luteum eksikliğinde, CRINONE gebeliğin ilk haftasında kullanılabilir. Sınırlı sayıda maruz kalmış gebelik verileri, CRINONE'nun gebelik veya fetus / yeni doğan çocuk sağlığı üzerine herhangi bir advers etki göstermemiştir. Bugüne kadar ilgili başka herhangi bir epidemiyolojik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar embriyonal/fetal gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

CRINONE kullanımı, tekrarlayan düşük veya düşük tehlikesinde endike değildir.

Laktasyon Dönemi

Progestojenler, bu ilaçları alan annelerin sütünde tespit edildikleri için laktasyonda kullanımları önerilmemelidir.

Üreme yeteneği / fertilite

CRINONE infertilitede kullanım için endikedir (bkz. bölüm 4.1).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

CRINONE'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

CRINONE genellikle iyi tolere edilmektedir. Klinik araştırmalarda, CRINONE tedavisi sırasında aşağıdaki advers etkiler bildirilmiştir:

İstenmeyen etkiler her bir sıklık grubu içinde, azalan ciddiyetine göre sunulmaktadır. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Çok seyrek: İyi huylu kist

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Purpura, anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Enfeksiyon, farenjit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Susuzluk, ağız kuruluğu, terlemede artış

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, depresyon, ruhsal durumda değişkenlik, sinirlilik, somnolans

Yaygın: Unutkanlık, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Migren, tremor, insomnia, iritabilite

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Göz kuruluğu, konjonktivit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Baygınlık

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Astım, nefes darlığı, göğüslerin büyümesi, hiperventilasyon, rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kusma, kabızlık, diyare, şişkinlik, mide bulantısı
Yaygın olmayan: Dispepsi, geğirti, diş ağrısı, mide ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Genital pruritis, genital moniliazis
Yaygın olmayan: Döküntü, deride renk değişikliği, deri bozuklukları, ürtiker, kepeklenme, akne

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, bacaklarda kramp, bacak ve eklem ağrısı
Çok seyrek: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Disparöni, noktüri, sistit
Yaygın olmayan: Disüri, sık idrara çıkma, lökore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk, perineal ağrı, memelerde şişkinlik/hassasiyet
Yaygın: Sırt ağrısı, karın ağrısı, vajinal akıntı, vajinal sekresyonda artma, alerji, cinsel arzunun azalması, vajinal kuruluk
Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, iştah azalması, asteni, ödem, yüz ödemi, sıcak basması, ateş, su tutulması, vajinal kanama/lekelenme, premenstrüel sendrom, dismenore, laktasyon, grip benzeri semptomlar

Pazarlama sonrası raporlar

Pazarlama sonrasında tespit edilen advers reaksiyonlarda sıklık bilinmemektedir (mevcut verilerle tahmin edilememektedir).

Ayrıca, intermenstrüel kanama (lekelenme), vajinal irritasyon, genellikle deride kaşıntı gibi kendini gösteren aşırı hassasiyet reaksiyonları ve diğer hafif uygulama yeri reaksiyonları pazarlama sonrası rapor edilmiştir.

Yukarıdaki bütün olaylarla CRINONE tedavisinin ilişkisi bilinmemektedir. Çoğu istenmeyen etki hafif ve geçicidir ve CRINONE tedavisinin sürdürülmesi ile ortadan kalkmaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovilijans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

CRINONE ile ilgili hiç bir doz aşımı raporu alınmamıştır. Progesteronun, vajinal epitelyumdan konsantrasyona bağımlı, sınırlı hızdaki absorpsiyonu ile formülasyonun kontrollü salınım özellikleri nedeniyle, bu üründe akut doz aşımı olası değildir.

Bununla birlikte doz aşımı durumunda CRINONE'un kesilmesi ve hastanın semptomatik olarak tedavi edilmesi gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Ürogenital sistem ve cinsiyet hormonları, cinsiyet hormonları ve genital sistem modülatörleri, progesteronlar, pregnen (4) türevleri, progesteron
ATC kodu: G03DA04

Progesteron, estrojenle uyarılmış endometriyumun, döllenen yumurtayı kabul edebilir sekreteruar endometriyum haline dönüşmesinde ve daha sonra embriyonun gelişiminin ilk aşamalarında emplantasyonun sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Corpus luteum, doğal progesteron olan progesteronun primer kaynağıdır; plasenta, gebeliğin sürdürülmesini sağlamak üzere progesteron salgılamayı sürdürür. Progesteron, memenin glandüler oluşumlarını stimüle eder, servikal mukusu kalınlaştırır ve vücut sıcaklığını yükseltir. Aldosteron salgısında bir artışa yol açacak şekilde mineralo kortikoidlerin sodyum tutma etkilerini antagonize eder.

Menopozdan sonra ovarian estradiol salgısının kaybı; uyku bozukluğu ve aşırı terleme, ürogenital atrofi, dispareni ve üriner inkontinans ile birlikte sıcak basmalarına neden olan termoregülasyon instabilitesi ile sonuçlanabilir. Estrojen replasman tedavisi, menopoz devresindeki kadında estradiol eksikliğine bağlı birçok semptomu giderir.

Progesteronların, estrojen replasman tedavisiyle birlikte devresel kullanımı, estrojenlerin, endometriyumun sekreteruar dönüşümüne neden olan uyarıcı önler ve progesteronun kesilmesi, endometrial tabakanın parçalanarak atılmasına ve vajinal kanamaya neden olur. Progesteron tedavisi, endometrial kanser riskinde bir azalmayla sonuçlanır.

Estrojen replasman tedavisine oral bir progesteronun eklenmesi, estrojen tedavisinin lipidler üzerindeki faydalı etkilerini azaltabilir. Bu nedenle, bu değişiklikleri en aza indirmek için progesteron seçimi önemli olabilir. Doğal progesteron, HDL-C veya alt-fraksiyonlarını etkilememektedir.

İntravajinal olarak uygulanan progesteron, estrojenin rahim arterlerinde endüklemediği vasküler direnç azalmasını sadece minimal ölçüde tersine dönüştürmektedir.

Disfonksiyonel rahim kanaması veya sekonder amenoreye neden olabilecek hormon dengesizliği, eksojen progesteron ile düzeltilebilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim: Progesteron vajinal jel, vajinal mukozaya bağlanan ve en az üç gün uzatılmış progesteron salınımı sağlayan bir polikarbofil uygulama sisteminden oluşmaktadır.

Ortalama yarı ömrü ($t_{1/2}$) (25-50 saat), CRINONE'un farmakokinetiğinin, CRINONE'dan progesteron absorpsiyonunun nispeten yavaş olduğunu yansıtmaktadır.

Dağılım: Vajinal uygulama ile, transvajinal yoldan uterus öncelikli dağılım ve karaciğerde ilk-geçiş metabolizasyonu aşamasının olmaması sonucunda, ilacın etki bölgesi olan uterus dokularında progesteronun yüksek biyoyararlanımına yol açabilir ("Uterusda İlk Geçiş Etkisi").

Biyotransformasyon: Progesteron esas olarak karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon: Progesteron hem safra yolu ile (% 10), hem de renal (% 50-60) yolla atılır. Progesteronun en önemli üriner metaboliti, 5 β -pregnan-3 α -20 α -diol glukuroniddir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Tavşanlarda CRINONE'un deri değil, göz tahriş edici etkisi saptanmıştır.

5 gün süreyle günde 2 ml % 8 jel uygulama sonrası tavşanlarda orta derecede vajinal irritasyon oluşmuştur.

Hayvanlarda yürütülen teratojenisite/embriyotoksisite çalışmaları doğal progesteron tedavisinden sonra konjenital bozukluk riski olduğunu göstermemiştir

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Gliserin,
Hafif sıvı parafin,
Hidrojene hurma yağı gliseridi,
Karbopol 974P,
Sorbik asit,
Polikarbofil
Sodyum hidroksit
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen kontraseptif aletlerle geçimsizliği bulunmadı.

6.3 Raf-ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İntravajinal uygulama için dizayn edilmiş, tek kullanımlık, bir parça, ucu bükülebilir beyaz polietilen aplikatör.

Her bir aplikatör 1.45 g jel içerir ve 1.125 g jel taşır. Her biri sarılmış ve kağıt / alüminyum / polietilen folyo ile kapatılmıştır.

Her bir CRINONE %8 vajinal jel ambalajı 15 aplikatör içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Atatürk Mh. Ertuğrul Gazi Sk.
Metropol İstanbul Sit. C2 Apt. No: 2A/20
Ataşehir/İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

109/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10/11/2000

Ruhsat yenileme tarihi: 10/11/2005

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ