

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
КРИНОН
(CRINONE®)

Склад:

діюча речовина: прогестерон;

1 аплікатор (1,125 г гелю, доступного для введення) містить 90 мг прогестерону (8 % м./м.);

допоміжні речовини: гліцерин, олія мінеральна легка, гідрогенізовані гліцериди пальмової олії, карбомер 974Р, кислота сорбінова, полікарбофіл, натрію гідроксид, вода очищена.

Лікарська форма. Гель вагінальний.

Основні фізико-хімічні властивості: препарат являє собою однорідний білий або майже білий гель із запахом жиру.

Фармакотерапевтична група. Гестагени. Прогестерон.

Код АТХ G03D A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

КРИНОН є препаратом мікронізованого прогестерону у вигляді вагінального гелю. Природний прогестерон, який секретується жовтим тілом у другій половині нормального менструального циклу, відіграє важливу роль у секреторній трансформації стимульованого естрогенами ендометрія, завдяки чому він стає придатним до імплантації заплідненої яйцеклітини та подальшої підтримки імплантованого ембріона на ранніх стадіях його розвитку.

Препарат КРИНОН забезпечує контрольоване та безперервне вивільнення прогестерону упродовж щонайменше 3 днів, що досягається за рахунок наявності у складі препарату полімеру полікарбофілу.

Фармакокінетика.

Після вагінального введення разової дози 90 мг прогестерону середнє значення АUC (площа під кривою сироваткових концентрацій) становить 502 нмоль·год/л. Середня максимальна сироваткова концентрація (C_{max}), яка досягається через 8 годин після введення дози, становить приблизно 26 нмоль/л. Після введення 12 послідовних щоденних доз препарату по 90 мг медіанні рівноважні сироваткові концентрації прогестерону становили приблизно 29 нмоль/л.

Після вагінального введення прогестерон розподіляється переважно в ендометрій. Після ємиденного вагінального введення мікронізованого прогестерону жінкам з недостатністю яєчників його концентрації у сироватці крові та ендометрії були приблизно однаковими.

Прогестерон метаболізується переважно печінкою. Основним сечовим метаболітом прогестерону є глюкуронід 5 β -прегнандіолу, який присутній у сироватці крові лише у кон'югованій формі. Сироваткові метаболіти прогестерону включають 5 β -прегненолен та 5 α -прегненолен; після вагінального введення сироваткові концентрації цих двох метаболітів є знехтувано малими або набагато меншими, ніж при пероральному застосуванні.

Прогестерон виводиться як із жовчю, так і з сечею: після ін'єкційного введення радіоактивно міченого прогестерону 50-60 % його метаболітів були виявлені у сечі і лише приблизно 10 %- у жовчі та калі. Лише невелика частка від введеної дози прогестерону виводиться з жовчю у незмінену вигляді.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування безпліддя, спричиненого недостатністю лютеїнової фази;
- лікування безпліддя у рамках процедур IVF (запліднення *in vitro*): у пацієнок з нормальними овуляторними циклами, у яких безпліддя пов'язане із захворюваннями труб, ендометріозом або ідіопатичними патологіями.

Противопоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату;
- маткові кровотечі нез'ясованої етіології
- відомі або підозрювані злоякісні пухлини молочних залоз або статевих органів;
- порфірія;
- тромбофлебіт, тромбоемболічні розлади, гострі розлади мозкового кровообігу – існуючі або в анамнезі;
- викидень, що не відбувся

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Хоча про випадки взаємодій з іншими лікарськими засобами не повідомлялося, КРИНОН не слід застосовувати одночасно з іншими препаратами, призначеними для вагінального введення.

При одночасному застосуванні КРИНОНУ з місцевими засобами механічної контрацепції, такими як презервативи або діафрагми, не було виявлено явищ несумісності.

У деяких пацієнток при застосуванні комбінованих лікарських препаратів, що містять естроген та прогестин спостерігалися випадки зменшення переносимості глюкози. Механізм цього явища невідомий. Тому упродовж терапії із застосуванням прогестинів пацієнтки, хворі на цукровий діабет, повинні знаходитись під ретельним медичним наглядом.

Особливості застосування.

Слід негайно припинити лікування препаратом у разі розвитку будь-якого з перелічених симптомів: початкові ознаки тромбоемболічних станів (наприклад напруга, біль або набряк кінцівок, біль у грудях, задишка); перша поява або загострення мігреноподібного головного болю або зростання частоти випадків надзвичайно важкого головного болю; раптові розлади з боку органів чуття (наприклад розлади зору, слуху, сенсорні розлади); значне зростання артеріального тиску; поява аномальних значень печінкових маркерів, холестатична жовтяниця або генералізований свербіж; тяжкий біль в епігастрії або гепатомегалія; підтверджений ріст фіброїдних пухлин матки (міома).

Статеві гормони можуть збільшувати ризик розвитку венозних та артеріальних тромбоемболічних патологій (таких як тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії, інфаркт міокарда, інсульт). Слід попередити пацієнтку, що при появі симптомів тромбоемболічних розладів (таких як болючий набряк на одній нозі, раптовий біль у грудях, задишка тощо) вона має негайно звернутись до лікаря.

Рідко під час застосування препаратів, що містять прогестини, спостерігались випадки доброякісних і, менш часто, злоякісних змін у печінці, які іноді призводили до загрожуючої життю кровотечі у черевну порожнину. Якщо під час застосування препарату спостерігаються розлади в епігастральній ділянці, гепатомегалія або ознаки внутрішньочеревної кровотечі, слід провести диференційну діагностику для виключення діагнозу пухлини печінки.

Перед початком лікування рекомендується провести медичне обстеження пацієнтки, в якому особливу увагу слід приділяти стану молочних залоз та органів таза (включаючи мазок Папаніколау). Перед початком та впродовж застосування препарату необхідно проводити ретельні гінекологічні обстеження; зокрема, при тривалому лікуванні слід виключити можливість розвитку гіперплазії ендометрію. При виявленні ознак загрози вогнистого абортів під час застосування препарату КРИНОН слід встановити життєздатність плоду шляхом вимірювання зростаючих титрів ЛХГ (людського хоріонічного гонадотропіну) та/або проведення ультразвукового дослідження.

У разі тяжкої печінкової недостатності препарат слід призначати з обережністю.

У разі проривної кровотечі, а також в усіх випадках нерегулярних вагінальних кровотеч слід розглянути також нефункціональні причини. У разі вагінальної кровотечі нез'ясованої етіології слід дослідити її походження за допомогою адекватних діагностичних заходів.

Оскільки прогестерон деякою мірою може спричинити явища затримки рідини, з обережністю слід призначати хворим на епілепсію, мігрень, астму, з серцевими або нирковими розладами.

При відборі зразків біопсії слід поінформувати гістолога про проведення у пацієнтки терапії із застосуванням прогестерону, оскільки останній може впливати на результати гістологічних досліджень деяких органів, наприклад ендометрія

Пацієнтки, які в анамнезі мають випадки депресії, при застосуванні препарату повинні знаходитись під ретельним медичним наглядом; у разі серйозного рецидиву депресії застосування препарату слід відмінити.

При проведенні планової реєстраційного нагляду були одержані повідомлення про випадки грудюк гелю у вагінальних виділеннях унаслідок коагуляції/кумуляції гелю КРИНОН. Ці явища, які за звичай мають несерйозний характер, супроводжуються виділеннями у вигляді грудюк гелю від кремового до коричнюватого кольору, іноді – непрозорими виділеннями білого кольору. Рідкі реакції кумуляції гелю можуть супроводжуватись подразненням піхви, болем та набряком; у дуже поодиноких випадках також можуть спостерігатися спазми та вагінальні кровотечі.

Препарат КРИНОН як допоміжну речовину містить сорбінову кислоту, яка іноді може спричиняти місцеві шкірні реакції (наприклад почервоніння, свербіж, контактний дерматит) або вагінальне подразнення.

Вагінальний гель КРИНОН не є засобом контрацепції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

У випадку недостатності жовтого тіла препарат можна застосовувати упродовж першого місяця вагітності.

При прийнятті рішення щодо призначення препарату КРИНОН у період вагітності слід враховувати, що на підставі наявних даних про вплив прогестагенів не можна повністю виключати того, що застосування прогестинів на ранніх термінах вагітності може сприяти розвитку гіпоспадію плода чоловічої статі, про що має бути поінформована пацієнтка.

Годування груддю

Препарат не слід застосовувати у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Оскільки при застосуванні препарату КРИНОН спостерігалися випадки розвитку сонливості, пацієнткам, які керують автотранспортом або працюють зі складними механізмами, слід утриматись від такого виду діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Лікування безпліддя, спричиненого недостатністю лютеїнової фази

Після встановленої овуляції або альтернативно на 18-21-й день циклу вводять вміст 1 аплікатора (1,25 г 8 % гелю) щоденно.

При застосуванні у рамках IVF-процедур

Після лабораторного підтвердження вагітності вводять вміст 1 аплікатора (1,25 г 8 % гелю) щоденно впродовж 30 днів.

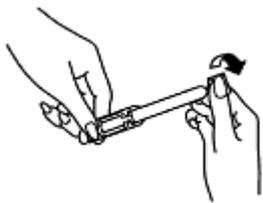
Препарат призначений для одноразового вагінального введення. Препарат, який залишився в аплікаторі після введення, необхідно знищити.

При самостійно му введенні препарату КРИНОН слід уважно прочитати інструкцію і дотримуватись нижченаведених рекомендацій:

Вагінальний гель КРИНОН, уміщений в одноразовий аплікатор, спеціально розроблений для вагінального введення і запечатаний у багатошарову упаковку (обгортку). Перед введенням препарату вийміть аплікатор із зовнішньої упаковки **не відламуючи наконечник у вигляді вічка.**



1. Візьміть аплікатор за пласку частину широкого кінця і струсіть його, як медичний термометр, щоб гель перемістився у тонкий кінець.



2. Тримайте аплікатор за плоску частину широкого кінця, відламайте наконечник з протилежного кінця. **Не натискайте на повітряний контейнер для запобігання виділенню гелю до введення аплікатора.**



3. Прийміть лежаче положення зі злегка зігнутими колінами та обережно введіть тонкий кінець аплікатора глибоко у піхву.



4. Сильно стисніть повітряний контейнер у широкій частині аплікатора, щоб выдавити гель. Після використання в аплікаторі залишиться невелика кількість гелю, що передбачається його конструкцією. Після цього обережно вийміть та утилізуйте аплікатор.

Діти.

Препарат КРИНОН не можна застосовувати дітям.

Передозування.

Випадків передозування не очікується, оскільки кожна доза препарату вводиться за допомогою окремого одноразового аплікатора. Проте у разі передозування застосування препарату слід припинити розпочати симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Побічні реакції, які спостерігалися при проведенні клінічних випробувань і пов'язані із застосуванням препарату, можна класифікувати відповідно до їхньої частоти: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$).

Загалом препарат КРИНОН добре переноситься. У клінічних дослідженнях під час терапії препаратом КРИНОН повідомлялося про нижченаведені побічні реакції, більшість з яких не можна було відрізнити від симптомів, притаманних раннім термінам вагітності.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Поширені: головний біль, біль у промежині або у суглобах, порушення пам'яті, слабкість, біль, вагінальний свербіж та інші легкі місцеві реакції.

Психічні розлади

Поширені: сонливість, депресія, нервозність, запаморочення, агресивні реакції.

Розлади травної системи

Поширені: спазми абдомінальний біль або здуття, діарея, запор, нудота, блювання

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз

Поширені: чутливість/відчуття наповненості молочних залоз, біль у молочних залозах, зниження лібідо, диспареунія, ніктурія, інфекції сечовивідних шляхів, кандидоз, вагінальні виділення, вагінальна сухість.

Розлади з боку імунної системи

Поширені: алергічні реакції.

Крім того, при проведенні післяреєстраційних спостережень повідомлялося про випадки міжменструальної кровотечі (мазання), вагінального подразнення та інших легких реакцій у місці введення (наприклад подразнення, біль, набряк), а також реакцій гіперчутливості, які зазвичай проявлялись у вигляді шкірного висипання

При застосуванні інших препаратів прогестинів повідомлялось про такі побічні реакції: зміни маси тіла, зміни метаболізму ліпідів, різкі зміни настрою, депресія, зміни лібідо, мігрень, зростання артеріального тиску, нудота, блювання, розлади печінкової функції, холестатична жовтяниця, свербіж, кропив'янка, акне,

алопеція, хлоазма, гірсутизм, біль у нижній частині черевної порожнини, розлади менструального циклу, вагінальні виділення, збільшення молочних залоз, галакторея, затримка рідини/набряк. Невідомо, якою мірою ці явища можуть бути притаманні нетривалому застосуванню вагінального гелю КРИНОН.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Упаковка.

По 1,45 г вагінального гелю (що відповідає дозі для введення, 125 г) в однодозовому білому поліетиленовому вагінальному аплікаторі; аплікатор вкладається в багатошарову упаковку з паперу, алюмінієвої фольги та полімерної плівки.

По 6 або 15 однодозових попередньо заповнених вагінальних аплікаторів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Централ Фарма (Контракт Пекінг) Лімітед CentralPharma (ContractPacking) Limited

Фліт Лабораторія Лімітед Fleet Laboratories Limited

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.

Кекстон Роуд, Бедфорд, Бедфордшир, МКЖЗ, Велика Британія /
Saxton Road, Bedford Bedfordshire MK41 0XZ, United Kingdom

94 Рікменсворт Роуд, Вотфорд, Хертфордшир, WD18 7JJ, Велика Британія /
94 Rickmansworth Road, Watford, Hertfordshire WD18 7JJ, United Kingdom