

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EFLORİN® %13,9 KREM

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 g krem 139 mg Eflornitin hidroklorür (150 mg eflornitin hidroklorür monohidrata eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Propilen glikol monopalmitostearat

Setil alkol

Stearil alkol

Fenoksi etanol

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Beyaz, beyazımsı krem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kadınlarda yüz bölgesindeki hirsutizm (aşırı kıllanma ya da tüylenme) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

EFLORİN® en az sekiz saat arayla, günde iki kez uygulanır. Yüz ve çene altında etkinliği kanıtlanmıştır. Uygulama bu alanlarla sınırlı olmalıdır.

Klinik çalışmalarda güvenle uygulanan maksimal doz ayda maksimum 30 gramdır.

İyileşme, tedavi başlangıcından itibaren 8 hafta içinde fark edilebilir.

Daha iyi sonuçlar almak için ve yararlı etkileri korumak için tedaviyi sürdürmek gereklidir. İyileşme durumu, tedavinin kesilmesinden sonraki 8 hafta içinde önceki değerlere geri dönebilir. Eğer tedavi başladıktan sonraki 4 ay içerisinde herhangi bir olumlu etki gözlenmezse, EFLORİN® kullanımı bırakılmalıdır.

Hastanın EFLORİN® kullanımı ile birlikte bir epilasyon yöntemi (ağda, jilet vs.) uygulamaya devam etmesi gerekebilir. Bu durumda krem, tıraş ya da kullanılan diğer epilasyon yöntemleri sonrasında, 5 dakikadan önce uygulanmamalıdır. Aksi takdirde batma ve yanma meydana gelebilir.

Uygulama şekli:

Krem ince bir tabaka halinde temiz ve kuru bölgeye uygulanmalı ve cilde iyice yedirilmelidir.

EFLORİN®, cilde iyice yedirildikten sonra uygulama bölgesinde görsel olarak hiçbir kalıntı kalmayacak şekilde uygulanmalıdır. Uygulamanın ardından eller yıkanmalıdır. En iyi sonucu almak için kremin sürüldüğü bölge uygulamanın ardından en az 4 saat yıkanmamalıdır. Kremin uygulandığı bölgeye makyaj yapmadan ya da güneş kremi sürmeden önce en az 5 dakika beklenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

(>65 yaş) Yaşlılar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

EFLORİN®'in 0-18 yaş arası pediyatrik grupta güvenliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Bu yaş grubundaki kullanımını desteklemek için herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

EFLORİN®'in böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan kadınlarda güvenliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Başka herhangi bir veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Eflornitin veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlar kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bazı aktif maddeler (siklosporin, glukokortikoidler, minoksidil, fenobarbital, fenitoin, kombine östrojen androjen hormon replasman tedavisi vs.) ya da ciddi rahatsızlıklar (polikistik over sendromu, androjen salgılayan tümörler vs.) aşırı kıllanmaya sebep olabilir. Bu faktörler, EFLORİN® reçete edilen hastaların genel tıbbi tedavisinde dikkate alınmalıdır.

EFLORİN® sadece kütanöz (topikal) kullanım içindir. Göz ya da mukoza tabakalarıyla (burun ya da ağız) temasından kaçınılmalıdır. Krem sıyrılmış ya da kesilmiş cilde uygulandığında geçici olarak yanma ya da batma meydana gelebilir. Eğer deride iritasyon oluşursa veya intolerans gelişirse, uygulama sıklığı geçici olarak günde bir kereye indirilmelidir. İritasyon devam ederse, tedavi kesilmeli ve doktora danışılmalıdır.

EFLORİN® , lokal deri reaksiyonlarına (kontakt dermatit vs.) neden olabilecek setil alkol ve stearil alkol içerir. Bu yardımcı maddeler nadiren de olsa deri üzerinde kızarıklık yapabilir. EFLORİN® , propilen glikol monopalmitostearat içerir. Deride iritasyona neden olabilir.

Bu tıbbi üründe her dozunda 750 mg'a kadar fenoksi etanol içerir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda gebelikler (22) ile yapılan klinik çalışmalar sonucu edinilen veriler gösteriyor ki, yapılan klinik çalışmalar dahilindeki 22 hamilelik arasında sadece 19 hasta EFLORİN® kullanırken hamile kalmıştır. Bu 19 gebelik arasında, 9 sağlıklı bebek, 5 elektif aborsiyon, 4 spontan aborsiyon ve 1 doğum kusuru (35 yaşındaki hastanın bebeğinde Down Sendromu) vardı. Bugüne kadar elde edilen başka hiçbir epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları reproduktif toksisite bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). EFLORİN®'in insanlar üzerindeki potansiyel riski bilinmemektedir. Bu nedenle, hamile olan ya da hamile kalmayı planlayan kadınlar alternatif yöntemleri kullanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Eflornitinin anne sütüne geçişi bilinmemektedir. Kadınlar emzirirken EFLORİN® kullanmamalıdır.

Fertilite

Mevcut herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ya da makine kullanımı üzerine herhangi bir etki bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çoğunlukla deri ile ilgili bildirilen advers reaksiyonların yoğunluğu hafiftir ve EFLORİN® kullanımı kesilmeden veya tıbbi tedaviye başlanmadan çözülmüştür. En sık bildirilen advers reaksiyon genellikle hafif düzeyde seyreden akne olmuştur. Taşıyıcı kontrollü çalışmalarda (n=596), başlangıçta %41'inde akne gözlenen hastaların, %7'si EFLORİN® ile %8'i taşıyıcı ile tedavi edildi ve durumlarında kötüleşme görüldü. Başlangıçta akne görülmeyen hastaların %14'ün de EFLORİN® ve taşıyıcı ile tedavi sonrasında akne görülmüştür.

Aşağıda klinik çalışmalarda görülen advers deri reaksiyonları sıklığı listelenmiştir. İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre belirtilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Çalışmalarda 200'den biraz fazla hasta 6 ay boyunca taşıyıcı ile tedavi edilirken, 1350'den fazla hasta 6 ay dan 1 yıla kadar EFLORİN® ile tedavi edilmiştir. Çoğu olay EFLORİN® ve taşıyıcı arasında benzer oranlarda rapor edilmiştir.

Yıldız ile belirtilen (*) yanma, batma, karıncalanma, döküntü ve kızarıklık gibi cilt etkileri EFLORİN® ile tedavi edilen hastalarda taşıyıcıya kıyasla daha fazla rapor edilmiştir.

EFLORİN®'in klinik deneylerde görülen istenmeyen cilt reaksiyonlarının sıklığı;

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın
($\geq 1/10$) Akne

Yaygın
($\geq 1/100$ ila
 $< 1/10$) Pseudofolliculitis barbae, saçkıran, ciltte batma*, ciltte yanma*, ciltte kuruma, kaşıntı, kızarıklık*, ciltte karıncalanma*, ciltte irritasyon, isilik*, folikülit

Yaygın olmayan
($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$) Kıl dönmesi, yüzde ödem, dermatit, ağızda ödem, papüler döküntü, ciltte kanama, herpes simpleks, egzama, keilitis, fronkül, kontakt dermatit, anormal kıl dokusu ve anormal kıl büyümesi, hipopigmentasyon, cilt kızarması, dudak uyuşması, ciltte ağrı.

Seyrek
($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$) Rosacea, seboreik dermatit, cilt neoplazmı, makülopapüler döküntü cilt kistleri, vezikülobüllöz döküntü, deri hastalığı, hirsutizm, ciltte gerginlik.

Pediyatrik popülasyon

Ergenlerde gözlemlenen yan etkiler, yetişkinlerde görülenlerle benzerdir.

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 Farmakovijilans 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

Eflornitin minimal deri penetrasyonu göz önüne alındığında (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler), doz aşımı son derece düşüktür.

Ancak, çok yüksek dozda deri uygulaması veya yanlılıkla ağızdan alınımı meydana geldiğinde, Trypanosoma brucei gambiense enfeksiyonunun (Afrika uyku hastalığı) tedavisinde kullanılan intravenöz eflornitin (400 mg/kg/gün veya yaklaşık 24 g/gün) terapötik dozlarında görülen etkilerine dikkat edilmelidir (saç dökülmesi, yüzde şişme, nöbetler, işitme bozukluğu, sindirim bozukluğu, iştah kaybı, baş ağrısı, halsizlik, baş dönmesi, anemi, trombositopeni ve lökopeni).

Doz aşımı belirtileri oluşursa tıbbi ürünün kullanımı durdurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer dermatolojik preparatlar,
ATC kodu: D11AX16.

Eflornitin kıl üretimini sağlayan ornitin dekarboksilaz enzimini geri dönüşümsüz inhibe eder. EFLORİN®'in kıl büyüme oranını yavaşlattığı kanıtlanmıştır.

EFLORİN®'in etkinlik ve güvenliği 24 hafta boyunca I-VI cilt tiplerine sahip 596 kadını kapsayan (395'i EFLORİN® ile 201'i taşıyıcı ile tedavi edilmiştir) çift kör, randomize, taşıyıcı kontrollü iki klinik çalışmayla değerlendirilmiştir. Doktorlar dört aşamadan oluşan bir ölçek üzerinde temel değişiklikleri değerlendirdi. Kadınlar yüzlerinin tedavi edilecek olan kısımlarını ve çene altlarını tıraşladıktan 48 saat sonra, cilt, kıl uzunluğu, kıl yoğunluğu ve koyulaşması gibi terminal kılların varlığı ile ilişkili parametreler dikkate alındı. İyileşme tedaviye başladıktan en erken 8 hafta sonra gözlemlendi.

Bu iki klinik çalışmanın kombine sonuçları aşağıda sunulmuştur:

Sonuç*	EFLORİN®	Taşıyıcı
Temiz / neredeyse temiz	%6	%0
Gözle görülür bir iyileşme	%29	%9
İyileşmiş	%35	%33
İyileşme yok / kötüleşme	%30	%58

* Tedavi sonunda (24 hafta). Tedavisi durdurulan hastalar için son gözlem 24.haftada yapılmıştır.

EFLORİN®'e karşı taşıyıcı arasındaki istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ($p \leq 0.001$) her iki çalışmada da “gözle görülür bir iyileşme” ve “temiz/neredeyse temiz” sonuçlarında görüldü. Bu iyileşmeler, terminal kılların varlığı ile birlikte görülen yüz derisinin görünüşünün koyulaşmasında azalma ile sonuçlanmıştır. Alt grup analizleri tedavi başarısında beyaz olmayan kadınlar ile beyaz kadınların tedavileri arasında bir fark saptanmıştır. Beyaz olmayan kadınların % 27'si ve beyaz kadınların % 39'un da gözle görülür bir iyileşme ya da daha iyi bir gelişme gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca alt grup analizinde, obez kadınların (BMI ≥ 30) % 29'unda ve normal kilolu kadınların (BKİ <30) % 43'ünde belirgin ya da daha iyi iyileşme görülmüştür. Klinik araştırmalarda kadınların yaklaşık %12'si postmenopozal (menopoz sonrası) dönemdedi. Araç karşısında postmenopozal dönemdeki kadınlarda belirgin iyileşme görüldü ($p < 0.001$).

Hastaların görsel analog skala üzerinde yöneltilen altı soruya verdikleri yanıtlarla ölçülen kendi kendilerini değerlendirmeleri sonuçları gösterdi ki, durumlarından psikolojik olarak duydukları rahatsızlıklar önemli ölçüde azalmıştır. EFLORİN®, hastaların yüzlerindeki kıllardan ve onları temizlemek, saklamak ve tedavi etmek için harcadıkları zamandan dolayı yaşadıkları sıkıntıları çok büyük ölçüde azaltılmıştır. Ayrıca hastaların çeşitli sosyal ortamlarda ve iş ortamlarında da kendilerini daha rahat ve konforlu hissetmelerinde artış olmuştur. Hastaların kendi kendilerini değerlendirmeleri ile doktorların gözlemleri birbirleri ile uyumlu bulunmuştur. Klinik çalışmalara katılan hastaların gözlemlenebilir farklılıkları tedavi başlangıcından itibaren 8 hafta sonra saptanmıştır.

Bu durum tedavi kesildikten sonraki sekiz hafta içinde tedavi öncesi seviyelere geri döndü.

5.2. Farmakokinetik özellikler

EFLORİN®'in içeriğinde bulunan eflornitinin kadınların yüzlerindeki kütanöz nüfuzundaki kararlı durumu %0.8 idi. Eflornitinin kararlı durum plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 8 saattir. Bu kararlı duruma dört gün içinde ulaşılır. Eflornitin kararlı durum tepe ve dip plazma konsantrasyonları sırasıyla yaklaşık olarak 10 ng/ml ve 5 ng/ml'dir. Plazma konsantrasyonu altındaki 12 saatlik kararlı durum alanına karşılık zaman eğrisi 92.5 ng.sa/ml'dir. Eflornitinin metabolize edilebilirliği bilinmemektedir ve öncelikli olarak idrarla elimine edilmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farelerde yapılan çalışmalarda bir foto-karsinojen çalışması içeren tekrar-doza toksisitesi, genotoksisite ve kanserojen potansiyelinin konvansiyonel çalışmalarına dayanarak elde edilen klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike bulunmadığını ortaya koymaktadır.

Sıçanlarda yapılan bir dermal fertilité çalışmasında, insanlara uygulanan dozun 180 katına kadar olumsuz herhangi bir etki gözlemlenmemiştir. Yapılan dermal teratoloji çalışmalarında, sıçanlara ve tavşanlara sırasıyla insanlara uygulanan dozun 36 ve 180 katı uygulanmış ve herhangi bir teratojenik etki gözlemlenmemiştir. Çok daha yüksek dozlar, teratojenite bulgusu olmayan maternal ve fetal toksisite ile sonuçlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Setil alkol/Ceteth 20/Stearat 20
Dimetikon 100
Gliseril stearat
Sıvı vazelin
Propilen glikol monopalmistostearat
Stearil alkol
Fenoksi etanol
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizlięi yoktur.

6.3. Raf mr

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

60 g'lık ve 30 g'lık düşük yoğunluklu polietilen alüminyum laklı tp ve yüksek yoğunluklu polietilen kapak.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Assos İlaç Kimya, Gıda rnleri üretim ve Tic. A.Ş.

Ümraniye, İstanbul, Türkiye

Tel: (0216) 612 91 91

Faks: (0216) 612 91 92

8. RUHSAT NUMARASI

2018/537

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.11.2017

Ruhsat yenileme tarihi: 25.09.2018

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ

25.09.2018