

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Crinone 80 mg/g gel voor vaginaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel voor vaginaal gebruik bevat 80 mg progesteron.

Elke applicator geeft 1,125 g gel voor vaginaal gebruik af, die 90 mg progesteron bevat.

Hulpstof met bekend effect:

Sorbinezuur 0,8 mg per gram gel voor vaginaal gebruik .

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel voor vaginaal gebruik.

Een gladde, witte tot gebroken witte gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Suppletie van progesteron tijdens de luteale fase bij volwassenen als onderdeel van een ART- (assisted reproductive technology) procedure.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Vanaf de dag van het overbrengen van het embryo, moet eenmaal daags 1,125 g Crinone gel voor vaginaal gebruik (90 mg progesteron) in de vagina worden ingebracht. Vanaf het moment dat het laboratoriumonderzoek een zwangerschap bevestigt, moet deze behandeling worden voortgezet gedurende een periode van in totaal 30 dagen.

Gedurende een aantal dagen na het gebruik, kunnen kleine witte bolletjes als vaginale afscheiding verschijnen, mogelijk ten gevolge van ophoping van gel.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Crinone bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Patiënten moeten worden geïnstrueerd over de wijze waarop Crinone moet worden toegediend, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Niet-gediagnosticeerd vaginaal bloedverlies.
- Bekende of vermoede maligniteit van de borst of genitaliën.
- Porfyrie.
- Tromboflebitis, trombo-embolische aandoeningen, cerebrale apoplexie of een anamnese met deze aandoeningen.
- Gemiste abortus.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Crinone bevat sorbinezuur als hulpstof. Sorbinezuur kan lokale huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis). Lokale huidreacties kunnen ook ontstaan op de penis van de partner wanneer geslachtsgemeenschap plaatsvindt na het aanbrengen van Crinone in de vagina. Dit kan worden voorkomen door gebruik te maken van condooms.

Voorafgaand aan en regelmatig gedurende een behandeling met dit middel, moeten gynaecologische controles plaatsvinden; als onderdeel van deze controles moet met name worden uitgesloten dat tijdens een langduriger behandeling hyperplasie van het endometrium ontstaat. Tijdens het lichamelijke onderzoek dat vooraf gaat aan de behandeling moet speciale aandacht worden besteed aan de borsten en de bekkenorganen, en moet een uitstrijkje volgens Papanicolaou worden gemaakt.

Als tijdens een behandeling met Crinone een dreigende abortus optreedt, moet de viabiliteit van het embryo worden vastgesteld middels het meten van stijgende HCG-titers en/of echografisch onderzoek.

In geval van ernstige leverfunctiestoornissen dient het middel voorzichtig te worden gebruikt.

In het geval van een doorbraakbloeding moet, zoals in alle gevallen van onregelmatig bloedverlies, worden nagegaan of sprake is van een niet-functionele oorzaak. In alle gevallen van niet-gediagnosticeerd vaginaal bloedverlies moet adequate diagnostische maatregelen worden uitgevoerd.

Aangezien progestagenen een zekere mate van vochtretentie kunnen veroorzaken, is nauwkeurige observatie van aandoeningen die hierdoor beïnvloed kunnen worden (bijv. epilepsie, migraine, astma, hart- en nierfunctiestoornissen) noodzakelijk.

Wanneer weefsel wordt aangeboden voor onderzoek moet de patholoog worden geïnformeerd over de behandeling met progesteron.

Patiënten die in het verleden een psychische depressie hebben doorgemaakt moeten nauwgezet worden gecontroleerd en de toediening van het middel moet worden gestaakt wanneer de depressie in ernstige mate recidiveert.

Bij een gering aantal patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die een combinatie van oestrogeen en progestine bevatten, is een afname van de glucosetolerantie waargenomen. Het mechanisme van deze afname is niet bekend. Om deze reden moeten patiënten met diabetes nauwkeurig worden gecontroleerd wanneer ze worden behandeld met progestine.

De arts moet verdacht zijn op vroege manifestaties van trombotische aandoeningen (tromboflebitis, cerebrovasculaire aandoeningen, longembolie en retinatrombose). Indien een van deze trombotische aandoeningen ontstaat of wordt vermoed, dient de toediening van het middel direct te worden gestaakt. Patiënten met risicofactoren voor het ontstaan van trombotische aandoeningen moeten nauwkeurig worden gecontroleerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dit geneesmiddel moet niet gelijktijdig met andere intravaginale behandelingen worden toegepast.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Crinone tijdens de zwangerschap is niet geïndiceerd, behalve als onderdeel van een ART-schema tijdens de vroege zwangerschap (zie rubriek 4.2). Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootstellingen) duiden niet op een verband tussen het gebruik door de moeder van natuurlijk progesteron in het begin van de zwangerschap en misvormingen van de foetus.

Borstvoeding

Het gebruik van Crinone tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Crinone is bij volwassenen geïndiceerd als supplement aan progesteron tijdens de luteale fase als onderdeel van een ART (assisted reproductive technology) procedure (zie rubriek 4.1).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Tijdens het gebruik van Crinone kan vermoeidheid optreden.

Voorzichtigheid is geboden indien tijdens de zwangerschap een auto wordt bestuurd of een machine bediend.

Het mag met name niet worden vergeten dat het gebruik van alcohol het vermogen om een auto te besturen nog verder negatief kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende definities hebben betrekking op de terminologie betreffende de frequentie zoals die hierna wordt gebruikt.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan niet worden vastgesteld op basis van de beschikbare gegevens)

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties die zich gewoonlijk manifesteren als huiduitslag, b.v. gegeneraliseerde jeukende huiduitslag, vulvovaginale zwelling, zwelling van de borsten en het gezicht.

Psychische stoornissen

Vaak: slaperigheid.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn/krampen.

Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: gevoeligheid van de borsten, intermenstrueel bloeden (spotting)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: hoofdpijn, irritatie van de vagina en andere milde reacties op de toedieningsplaats..

Tijdens post-marketing surveillance is melding gemaakt van klontering/stolling/opeenhoping van Crinone gel. Deze verschijnselen zijn gewoonlijk niet ernstig en manifesteren zich in de vorm van beige- tot bruinachtige, klonterige en soms wolkachtige witte afscheiding. De klontering/stolling/opeenhoping van de gel kan gepaard gaan met irritatie van de vagina, pijn en zwelling; zeer zelden kan deze ook krampen en vaginaal bloedverlies veroorzaken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering is niet te verwachten omdat elke dosis wordt toegediend middels een individuele wegwerpapplicator. Echter, wanneer overdosering wel heeft plaatsgevonden moet de behandeling met Crinone worden gestaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en hormonen van het urogenitale stelsel, ATC-code: G03DA04

De eigenschappen zijn dezelfde als die van natuurlijk voorkomend progesteron met inductie van de secretoire fase in het endometrium.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Crinone beschikt over een systeem voor vertraagde afgifte, dat is gebaseerd op de combinatie carbomeer-polycarbofilpolymeer, dat resulteert in adhesie van de gel aan de mucosa van de vagina. Hierdoor komt de werkzame substantie progesteron gedurende een periode van maximaal 72 uur continu vrij en wordt de absorptie verlengd.

De relatieve biologische beschikbaarheid van Crinone is ongeveer 20%, vergeleken met die van intramusculair toegediend progesteron.

Absorptie

Na toediening van een enkele dosis Crinone werd na ongeveer 7 uur een maximale concentratie in het plasma van 11-15 ng/ml gemeten.

Na herhaalde, eenmaal daagse toediening van Crinone, werd binnen de eerste 24 uur na het begin van de behandeling een *steady-state* bereikt; de gemiddelde *steady-state* concentratie bedroeg ongeveer 9 ng/ml.

Metabolisme

Progesteron wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever (door reductie, hydroxylatie en conjugatie), waarna glucuronidering van de metabolieten plaatsvindt.

De belangrijkste metaboliet is $3\alpha, 5\beta$ -pregnanediol (pregnaandiol).

Het is echter van belang dat, dankzij de vaginale applicatie van progesteron, het first-pass effect in de lever wordt vermeden.

Eliminatie

De excretie vindt hoofdzakelijk plaats met de urine, in de vorm van de metaboliet pregnaandiol. De eliminatie-halfwaardetijd ligt tussen de 34 en 48 uur.

Speciale populaties

Er zijn geen farmacokinetische gegevens bekend over specifieke patiëntengroepen (kinderen/adolescenten, bejaarden, patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Wegens de uitgesproken verschillen tussen de proefdieren, ook wat betreft hun relatie met de mens, heeft proefdieronderzoek met progesteron slechts een beperkte voorspellende waarde met betrekking tot de toepassing ervan bij mensen.

Het is aangetoond dat Crinone bij konijnen in acceptabele mate door de vagina werd verdragen als het frequenter en in grotere hoeveelheden werd toegepast dan bij therapeutisch gebruik. Er waren geen aanwijzingen voor het optreden van sensitisatie van de huid bij cavia's door het gebruik van Crinone.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbinezuur (E 200)
glycerol
vloeibare paraffine
gehydrogeneerde palmolieglyceriden
carbomeer 974P
polycarbofil
natriumhydroxide
gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C .
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De gel voor vaginaal gebruik bevindt zich in uit één stuk bestaande, witte vaginale applicatoren van polyethyleen voor éénmalig gebruik, die zijn voorzien van een draaidop en die individueel zijn verzegeld in een folieverpakking van papier/aluminium/ionomeer-hars.

Elke applicator bevat 1,45 g gel voor vaginaal gebruik, maar geeft een gecontroleerde hoeveelheid van 1,125 g gel voor vaginaal gebruik af.

Het product wordt geleverd in verpakkingen met 6 of 15 applicatoren die een enkele dosis bevatten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De toediening van Crinone met de applicator dient bij voorkeur 's ochtends plaats te vinden, in liggende houding met iets opgetrokken knieën.

Neem de applicator uit de verpakking, zonder deze meteen te openen.

Druk gedurende enkele seconden stevig in het uiteinde van de applicator zodat de inhoud zich ophoopt bij de opening van de applicator.

Open de applicator, breng deze, in liggende houding, diep in de vagina en druk stevig op het uiteinde van de applicator.

Elke applicator is bestemd voor éénmalig gebruik. Gel voor vaginaal gebruik die na het gebruik in de applicator is achtergebleven moet worden weggegooid. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
1119NW Schiphol-Rijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 114730

9. DATUM EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 7 april 2015

Datum van laatste verlenging: 25 februari 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreft rubrieken 4.6, 4.7 en 4.8: 28 mei 2021.