

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Crinone 8 %, gel voor vaginaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per dosis van 1,125 g gel*:

Actief bestanddeel:

Progesteron (gemicroniseerd) 90 mg/dosis (8,0% m/m)

Hulpstof met bekend effect: sorbinezuur (E 200)

* Elke eenheidsdosis van de recipiënt-applicator bevat 1,45 g gel, maar slechts 1,125 g gel wordt afgeleverd.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel voor vaginaal gebruik in recipiënt-applicator met eenheidsdosis.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van stoornissen door progesterondeficiëntie, in het bijzonder:

- Progesteronsuppletie tijdens de luteale fase als onderdeel van een ART (assisted reproductive technology) procedure;
- Risico op abortus of preventie van herhaaldelijke abortus door luteale insufficiëntie.

Alle andere indicaties van progesteron, in de volgende gevallen :

- bijwerkingen als gevolg van orale inname van progesteron (slaperigheid) ;
- contra-indicatie voor orale toediening (leveraandoening).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Vaginale toediening.

Progesteronsuppletie tijdens de luteale fase als onderdeel van een ART (assisted reproductive technology) procedure:

Vanaf de dag van de embryotransfer, 1 toediening van 1,125 g gel (90 mg progesteron) eenmaal daags en dit tot en met 30 dagen na bevestiging van de zwangerschap.

Risico op abortus of preventie van herhaaldelijke abortus door luteale insufficiëntie:

1 toediening van 1,125 g gel (90 mg progesteron) eenmaal daags gedurende 5 dagen.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van Crinone bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening:

Crinone wordt rechtstreeks in de vagina aangebracht met behulp van de recipiënt-applicator met eenheidsdosis die speciaal voor dit doel werd ontworpen.

De recipiënt-applicator uit de verpakking nemen. Het afscheurbaar uiteinde NIET onmiddellijk WEGNEMEN.

1. De recipiënt-applicator stevig bij het dikke gedeelte vasthouden.
De recipiënt-applicator als een thermometer schudden om de gel in de tube te brengen.
2. Het uiteinde wegnemen door draaien en wegwerpen.
3. De recipiënt-applicator kan ingebracht worden in zittende of op de rug liggende houding, met de knieën gebogen. Het dunne uiteinde van de recipiënt voorzichtig in de vagina inbrengen.
4. Stevig op het dikke uiteinde van de recipiënt-applicator drukken om de gel aan te brengen. De recipiënt-applicator terugtrekken en wegwerpen.
5. Crinone vormt een laag op het vaginale slijmvlies en verzekert een langdurige afgifte van progesteron.

4.3. Contra-indicaties

Crinone dient niet te worden gebruikt bij personen die een van de volgende aandoeningen hebben:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in de rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ongediagnosticeerde vaginale bloeding.
- Bekende of vermoede maligniteit van de borst of geslachtsorganen.
- Acute porfyrie.
- Tromboflebitis, trombo-embolische stoornis, cerebrovasculair accident (CVA), of patiënten met een voorgeschiedenis van deze aandoeningen.
- gemiste abortus

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De arts moet uitkijken naar vroege tekenen van trombotische stoornissen (tromboflebitis, cerebrovasculaire stoornissen, longembolie en retinale trombose). Als deze symptomen optreden of vermoed worden, moet het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk gestopt worden. Patiënten met risicofactoren voor trombotische stoornissen moeten onder nauwlettend toezicht gehouden worden.

Het medische onderzoek voor de behandeling moet speciaal aandacht besteden aan borst en bekkenorganen, met pap-strijkje.

Bij doorbraakbloedingen, zoals in alle gevallen van onregelmatige vaginale bloeding, moeten niet functionele oorzaken overwogen worden. In gevallen van ongediagnosticeerde vaginale bloeding, moeten de gepaste diagnostische maatregelen getroffen worden.

Crinone moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Omdat progestagenen enige vochtretentie kunnen veroorzaken, vereisen aandoeningen die hierdoor beïnvloed kunnen worden (bv. epilepsie, migraine, astma, hart- of nierdisfunctie) nauwlettend toezicht.

De clinicus moet melding maken van de progesterontherapie bij het opsturen van relevante specimens.

Patiënten die een voorgeschiedenis hebben van psychische depressie moeten onder nauwlettend toezicht gehouden worden en het gebruik van het geneesmiddel moet gestopt worden als de depressie in ernstige mate terugkomt.

Een daling in de glucosetolerantie werd waargenomen bij een klein aantal patiënten op geneesmiddelen met de combinatie oestrogeen-progesteron. Het mechanisme van deze daling is nog niet volledig (men weet alleszins dat insulineresistentie een belangrijke rol speelt) opgehelderd. Om deze reden moeten diabetespatiënten onder nauwlettend toezicht gehouden worden tijdens progesterontherapie.

Sorbinezuur kan lokale huidreacties veroorzaken (bv. contactdermatitis).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Hoewel er geen interacties met andere geneesmiddelen werden gemeld, is gelijktijdig gebruik van Crinone met andere vaginale preparaten niet aangeraden. Enzyminducerende geneesmiddelen zoals carbamazepine, griseofulvine, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine kunnen de klaring van progesteron en progestagenen versnellen.
- Aangezien progesteron en andere progestagenen de diabetische controle kunnen beïnvloeden, kan het zijn dat de dosering bij diabetici moet worden aangepast.
- Progestagenen kunnen het ciclosporinemetabolisme inhiberen, wat leidt tot toegenomen plasmaciclosporineconcentraties en een risico van toxiciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij luteale insufficiëntie kan Crinone gedurende de eerste maanden van de zwangerschap worden toegediend. Gecontroleerde studies bij vrouwen hebben in de loop van het eerste trimester geen foetale risico's aan het licht gebracht.

Borstvoeding

Het gebruik van Crinone is niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Crinone is geïndiceerd voor het gebruik als progesteron supplement in de luteale fase bij volwassenen als onderdeel van een ART (assisted reproductive technology) (zie rubriek 4.1).

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

Crinone heeft geen invloed op het vermogen om machines te besturen en te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen van Crinone zijn kwalitatief identiek aan die beschreven in de medische literatuur voor natuurlijk progesteron. De meeste bijwerkingen zijn licht en voorbijgaand van aard en verdwijnen vaak bij verdere blootstelling aan Crinone. Tijdens de klinische onderzoeken waren de meeste bijwerkingen niet te onderscheiden van de symptomen die vaak worden waargenomen tijdens de vroege zwangerschap. De behandeling met progesteron gaat vaak gepaard met gevoeligheid in de borsten. Dit effect werd waargenomen in de klinische onderzoeken met Crinone. Bovendien zijn er na het in de handel brengen meldingen geweest van intermenstruele bloeding (doorbraakbloedingen), vaginale irritatie en andere lichte reacties op de toepassingsplaats, alsook

overgevoelighedsreacties die zich gewoonlijk uiten als huiduitslag. Voor bijwerkingen die waargenomen werden tijdens de opvolging na het in de handel brengen, is de frequentie niet gekend (kan niet geschat worden uit de beschikbare gegevens).

Tabel van bijwerkingen

De hieronder gemelde bijwerkingen worden geklasseerd naar frequentie van optreden:

Zeër vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$, $\square 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000$, $\square 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$, $\square 1/1.000$
Zeër zelden	$< 1/10.000$

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteem aandoeningen

Frequentie niet bekend: overgevoelighedsreacties die zich gewoonlijk uiten als huiduitslag.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: gevoelige borsten

Frequentie niet bekend: intermenstruele bloeding (spotting).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Frequentie niet bekend: vaginale irritatie en andere lichte reacties op de toepassingsplaats.

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 nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 BRUSSEL

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Overdosering is niet te verwachten, aangezien elke dosis wordt toegediend via een eenmalige toediening. Indien er toch een overdosering plaatsvindt, moet de behandeling met Crinone worden stopgezet.

De behandeling is gericht op de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen; ATC-code: G03D A04.

De farmacodynamische eigenschappen zijn die van natuurlijk progesteron, leidend tot een secretoire omvorming van het endometrium.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De vaginale gel met progesteron berust op een systeem met langdurige afgifte op basis van carbomeer-polycarbofil dat zich aan het vaginale slijmvlies hecht en gedurende maximaal 72 uur continu progesteron afgeeft.

Absorptie

Na vaginale toediening van Crinone gel bij postmenopauzale vrouwen onder oestrogeentherapie, vindt de absorptie van progesteron geleidelijk en continu plaats.

Bij een dosis van 90 mg progesteron zijn de farmacokinetische parameters:

- $C_{\max}$: 11 ng/ml

- $T_{\max}$ ongeveer 6 uur en eliminatie-halfwaardetijd tussen 34 en 48 uur.

Metabolisme

Het product wordt weinig gemetaboliseerd aangezien de vaginale weg het first-pass effect in de lever aanzienlijk vermindert.

Eliminatie

De urinaire eliminatie gebeurt hoofdzakelijk in de vorm van 3,5 β -pregnaandiol.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij konijnen is Crinone een irriterend middel voor het oog van klasse IV (minimale effecten, verdwijnend in minder dan 24 uur), maar geen irriterend middel voor de huid. Een matige irritatie werd bij konijnen waargenomen na dagelijkse vaginale toediening van 2,0 ml gel van 8 % gedurende 5 dagen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol

Lichte vloeibare paraffine

Gehydrogeneerde glyceriden van palmolie

Carbomeer 974 P

Sorbinezuur (E 200)

Polycarbofil

Natriumhydroxide

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De gel mag niet tegelijk met andere vaginaal toegediende behandelingen worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Extreme temperaturen moeten vermeden worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geïntegreerde recipiënt-applicator met eenheidsdosis in wit polyethyleen, voorzien van een afscheurbaar uiteinde.

Elk recipiënt-applicator bevat 1,45 g gel maar levert slechts 1,125 g gel af.

Elk recipiënt-applicator is individueel verpakt in een thermisch verzegelde verpakking bestaande uit papier en aluminiumfolie en vervolgens verpakt in kartonnen dozen met 6 of 15 recipiënt-applicatoren met eenheidsdosis.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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 n.v./s.a.
Ildefonse Vandammestraat 5/7B
1560 Hoeilaart
België

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

BE184895

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning 08 juli 1997

B. Datum van laatste verlenging: 14 maart 2008.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2023