

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Crinone 8% Vaginalgel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Vaginalgel enthält 80 mg Progesteron.
 Aus jedem Applikator werden 1,125 g Vaginalgel, die 90 mg Progesteron enthalten, appliziert.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Sorbinsäure 0,9 mg
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalgel
 Ein glattes, weißes bis cremefarbenes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Progesteronbehandlung zur Unterstützung der Lutealphase bei Erwachsenen im Rahmen einer assistierten Reproduktion.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
 Ab dem Tag der Embryoübertragung sollen 1mal täglich 1,125 g Crinone Vaginalgel (90 mg Progesteron) in die Scheide eingeführt werden. Sobald der Laborbefund das Vorliegen einer Schwangerschaft anzeigt, sollte diese Therapie solange fortgeführt werden, bis eine Gesamttherapiedauer von 30 Tagen abgeschlossen ist.
 Infolge von Gelverklumpung können möglicherweise kleine, weiße Kügelchen bis zu einigen Tagen nach Anwendung aus der Scheide austreten.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Crinone bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Patienten sind darüber aufzuklären, wie Crinone anzuwenden ist (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Nicht-diagnostizierte vaginale Blutungen.
- Bekannte oder Verdacht auf eine bösartige Erkrankung der Brüste oder Geschlechtsorgane.
- Porphyrie.
- Thrombophlebitis, thromboembolische Störung, zerebrale Apoplexie oder Patientinnen mit einer Vorgeschichte dieser Erkrankungen.
- Verhaltener Abort.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Crinone enthält Sorbinsäure als sonstigen Bestandteil. Sorbinsäure kann örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Lokale Hautreaktionen können auch am Penis des Partners auftreten, sofern nach vaginaler Anwendung

von Crinone Geschlechtsverkehr erfolgt. Dies kann durch Verwendung von Kondomen verhindert werden.

Gynäkologische Kontrollen sind vor und regelmäßig während einer Behandlung mit dem Arzneimittel erforderlich, insbesondere ist bei längerfristiger Behandlung im Rahmen dieser Kontrollen eine Endometriumhyperplasie auszuschließen.
 Vor Behandlung ist im Besonderen eine ärztliche Untersuchung der Brust und der Beckenorgane angezeigt sowie ein Pananico-laou-Abstrich.

Falls während der Therapie mit Crinone ein Frühabort droht, sollte die Lebensfähigkeit des Embryos mittels hCG-Titer-Anstieg und/oder Ultraschall nachgewiesen werden.

Vorsichtige Anwendung bei schwerer Leberinsuffizienz.

Bei Durchbruchblutungen, wie in allen Fällen von unregelmäßigen vaginalen Blutungen, sollten nicht-funktionale Gründe in Betracht gezogen werden. Bei nicht diagnostizierten vaginalen Blutungen sind adäquate diagnostische Maßnahmen zu ergreifen.

Da Progestogene eine gewisse Flüssigkeitsretention verursachen können, erfordern davon eventuell beeinflussbare Leiden (z. B. Epilepsie, Migräne, Asthma, Herz- oder Nierenfunktionsstörungen) sorgfältige Überwachung.

Der Pathologe sollte bei Vorlage entsprechender Proben auf die Progesteron-Therapie hingewiesen werden.

Patientinnen mit psychischen Depressionen in der Vorgeschichte müssen sorgfältig überwacht werden. Das Medikament muss abgesetzt werden, wenn es zu einem schweren Rückfall kommt.

Bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen, die mit Östrogen-Progestin-Kombinationspräparaten behandelt wurden, wurde ein Rückgang der Glukoseverträglichkeit beobachtet. Der Mechanismus dieses Rückgangs ist unbekannt. Daher sind Diabetes-Patientinnen unter Progestin-Therapie sorgfältig zu überwachen.

Der behandelnde Arzt sollte auf frühe Anzeichen von thrombotischen Ereignissen achten (Thrombophlebitis, zerebrovaskuläre Störungen, Lungenembolie und Retinalthrombose). Wenn thrombotische Ereignisse auftreten oder ein Verdacht darauf besteht, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Patienten, bei denen Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse vorliegen, müssen sorgfältig überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Arzneimittel soll nicht gleichzeitig mit anderen intravaginalen Therapien verabreicht werden.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Crinone während der Schwangerschaft ist nicht angezeigt, ausgenommen in der Frühschwangerschaft im Rahmen einer assistierten Reproduktionsbehandlung (siehe Abschnitt 4.2).

Stillzeit

Die Anwendung von Crinone während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

Anwendungsgebiet von Crinone ist die Progesteronbehandlung zur Unterstützung der Lutealphase bei Erwachsenen im Rahmen einer assistierten Reproduktion (siehe Abschnitt 4.1).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Anwendung von Crinone kann Müdigkeit auftreten. Vorsicht ist geboten beim Autofahren und Bedienen von Maschinen. Besonders zu beachten ist, dass Alkohol die Verkehrstüchtigkeit noch weiter verschlechtert.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit
 nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. generalisierter juckender Hautausschlag.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Somnolenz.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Krämpfe.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Berührungsempfindlichkeit der Brüste.

Gelegentlich bis sehr selten: Zwischenblutungen (Schmierblutungen).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Kopfschmerzen.
 Gelegentlich bis sehr selten: Reizungen der Scheide und andere leichte Reaktionen an der Anwendungsstelle.

Im Zuge der Marktbeobachtung nach Einführung des Arzneimittels gab es Berichte über Verklumpung/Verfestigung/Zusammenballung des Crinone-Vaginalgels. Diese Ereignisse sind normalerweise nicht schwerwiegend und äußern sich in beigen bis braunen, klumpigen oder manchmal trüben

weißen Absonderungen. Die Verklumpung/Verfestigung/Zusammenballung des Gels kann von Reizungen, Schmerzen oder Schwellungen der Scheide begleitet sein; sehr selten kann sie auch Krämpfe und Scheidenblutung hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung ist nicht zu erwarten, da jede Dosis mit Hilfe eines eigenen recyclefähigen Einmalapplikators verabreicht wird. Falls jedoch eine Überdosierung auftritt, sollte die Behandlung mit Crinone abgebrochen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Progesteron, ATC Code: G03DA04

Die Eigenschaften entsprechen denen des natürlich vorkommenden Progesterons mit Einleitung der Sekretionsphase an der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Crinone handelt es sich um eine Carbomer-Polycarbophil-Kombination mit verzögerter Freisetzung, was eine Anhaftung des Gels an die Vaginalschleimhaut zur Folge hat. Dadurch wird eine kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffs Progesteron über einen Zeitraum von 72 Stunden gewährleistet, Maximum und Absorption sind verzögert.

Die relative Bioverfügbarkeit von Crinone liegt im Vergleich zu intramuskulär appliziertem Progesteron bei ca. 20 %.

Resorption

Nach einmaliger Anwendung von Crinone wurden nach ca. 7 Stunden Plasmaspiegel von ungefähr 11 – 15 ng/ml gemessen.

Nach mehrmaliger Anwendung von Crinone wurde innerhalb der ersten 24 Stunden der Steady State erreicht, die durchschnittlichen Konzentrationen im Steady State betragen ungefähr 9 ng/ml.

Biotransformation

Progesteron wird vorwiegend in der Leber durch Reduktion, Hydroxylierung und Konjugation metabolisiert, mit anschließender Glucuronidierung der Metaboliten.

Hauptmetabolit ist 3-alpha, 5β-pregnanediol (Pregnanediol).

Es ist jedoch anzumerken, dass aufgrund der vaginalen Anwendung von Progesteron der First pass-Effekt in der Leber vermieden wird.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin in Form des Pregnanediol-Metabolits. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 34 und 48 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für spezielle Patientengruppen vor (Kinder/Jugendliche, ältere Patienten, bei Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Progesteron nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Crinone zeigte bei Kaninchen eine akzeptable vaginale Verträglichkeit mit im Vergleich zur therapeutischen Anwendung höheren Applikationsfrequenzen und Volumina. Mit Crinone ergaben sich keine Hinweise auf ein dermales sensitivierendes Potenzial bei Meerschweinchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbinsäure, Glycerol, dünnflüssiges Paraffin, hydriertes Palmölglycerid, Carbomer 974P, Polycarbophil, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Crinone 8% Vaginalgel ist in einmalverwendbare, einteilige, weiße Vaginalapplikatoren aus Polyethylen mit einem abbrechbaren Verschluss abgefüllt. Jeder Applikator ist in eine versiegelte Aluminiumfolie verpackt, welche mit Papier und ionomerem Resin beschichtet ist.

Jeder Applikator enthält 1,45 g Vaginalgel, wovon bei Anwendung genau 1,125 g austritt.

Es gibt Packungen mit 6 oder 15 Einmaldosen-Applikatoren. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen auf den Markt gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Anwendung von Crinone mittels Applikator erfolgt vorzugsweise morgens und in Rückenlage mit leicht angezogenen Beinen.

Nehmen Sie einen Applikator aus der Verpackung ohne diesen sofort zu öffnen.

Halten Sie den Applikator am Ende einige Sekunden fest, damit sich der Inhalt an der Applikatoröffnung sammelt.

Öffnen Sie den Applikator, führen Sie diesen in Rückenlage tief in die Scheide ein und drücken Sie das Applikatorende fest zusammen.

Jeder Applikator ist nur zur Einmalanwendung vorgesehen. Der Rest an Vaginalgel, der nach der Anwendung im Applikator zurück bleibt, ist zu verwerfen und entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

35253.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15.09.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.10.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt