



Ministerio de Salud "2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5505

BUENOS AIRES, 12 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-6022-08-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERONO ARGENTINA S.A., solicita un nuevo lugar de elaboración y un cambio de prospectos de la especialidad medicinal denominada CRINONE / PROGESTERONA, aprobada por Disposición autorizante N° 5696/97 y Certificado N° 46.590.

Que las actividades de importación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que el producto habrá de elaborarse en FLEET LABORATORIES LIMITED, 94 RICKMANSWORTH ROAD, WATFORD, HERTFORDSHIRE WD18 7JJ, REINO UNIDO.

Que la empresa solicitante se encuentra habilitada como importadora de especialidades medicinales por esta Administración Nacional.



DISPOSICIÓN N° 5 5 0 5

Ministerio de Salud "2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un Certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 193 aconseja aceptar el cambio prospectos de fs. 173-178, 179-184 y 185-190 -(a desglosar fs. 173-178), en los términos de la Disposición N° 5904/96.

Que consta a fs. 156 el informe técnico favorable producido por el Departamento de Registro.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Artículo 8° del Decreto 1.490/92 y el Decreto 425/10.

U
Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma SERONO ARGENTINA S.A., a cambiar el lugar de elaboración para la especialidad medicinal denominada CRINONE / PROGESTERONA en la forma farmacéutica: GEL VAGINAL, la que habrá de



DISPOSICIÓN N° **5 5 0 5**

Ministerio de Salud “2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

elaborarse en FLEET LABORATORIES LIMITED, 94 RICKMANSWORTH ROAD, WATFORD, HERTFORDSHIRE WD18 7JJ, REINO UNIDO.

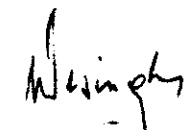
ARTICULO 2º.- Autorízase el cambio de prospectos de fs. 173-178, 179-184 y 185-190 -(a desglosar fs. 173-178).



ARTICULO 3º.- Acéptase el texto del Anexo de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.590 en los términos de la Diposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Anótese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al Certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-47-0000-6022-08-9

DISPOSICION N°: **5 5 0 5**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.




Ministerio de Salud "2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5505** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.590, y de acuerdo a lo solicitado SERONO ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial / Genérico: CRINONE / PROGESTERONA

Forma Farmacéutica : GEL VAGINAL

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5696/97

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008863-97-1

DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Establecimiento Elaborador: COLUMBIA LABORATORIES LTD - REINO UNIDO	Nuevo Establecimiento Elaborador : FLEET LABORATORIES LIMITED, 94 RICKMANSWORTH ROAD, WATFORD, HERTFORDSHIRE WD18 7JJ, REINO UNIDO Nuevos prospectos: de fs. 173-178, 179-184 y 185-190 -(a desglosar fs. 173-178).

Handwritten signatures and initials



Ministerio de Salud "2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente anexo de Autorización de Modificaciones del REM a SERONO ARGENTINA S.A., titular del Certificado de Autorización Nº 46.590, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **12 AGO 2011** de

Expediente Nº: 1-47-0000-6022-08-9

DISPOSICION Nº: **5505**

Orsingher
DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

W
mm
mm

PROYECTO DE PROSPECTO

173

**CRINONE 8%
PROGESTERONA**

Gel vaginal

Venta bajo receta

Industria inglesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada 100 g de gel vaginal contiene:

Progesterona	8,000 g
Glicerina	12,900 g
Aceite mineral liviano	4,200 g
Aceite de coco hidrogenado	1,000 g
Carbómero 974 P	1,000 g
Acido sórbico	0,080 g
Policarbofil	2,000 g
Hidróxido de sodio c.s.	
Agua Purificada	70,820 g

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Progestagenoterapia de uso tópico.

INDICACIONES

Crinone 8% se encuentra indicado como suplemento o reemplazo de progesterona como parte de un tratamiento de TRA (tecnología de reproducción asistida) en mujeres infértiles con deficiencia de progesterona.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales, Código ATC: G03DA04

Las propiedades son las mismas que las de la progesterona natural con la inducción de la fase secretoria en el endometrio.

Propiedades farmacocinéticas

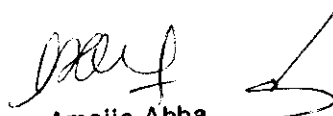
El gel vaginal de progesterona incluye un sistema de liberación de carbómero-policarbofilo que se une a la mucosa vaginal y garantiza la liberación retardada de la progesterona durante por lo menos tres días.

La absorción de progesterona es continua y permanente luego de la administración vaginal de Crinone al 8% en mujer postmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo estrogénico.

Jun-10

Página 1 de 6

8.


Amalia Abba
Directora Técnica
MP 18422 - MN 13556


PAOLA V. VEINSCHELBAUM
APODERADA
SERONO ARGENTINA S.A.

A una dosis de 45mg y 90mg de progesterona, se obtienen los siguientes parámetros farmacocinéticos:

C_{max} entre 7ng/ml (45mg) y 11ng/ml (90mg)
 T_{max} aprox 6h y $T_{1/2}$ semivida de eliminación) entre 34 y 48h

Metabolismo:

El medicamento se metaboliza predominantemente en el hígado; la aplicación vaginal reduce considerablemente el efecto del primer paso hepático.

El principal metabolito eliminado por la orina es 3-alfa, 5β-pregnanodiol (pregnandiol). En estado estable después de la administración de 45mg día por medio, el nivel de progesterona plasmática promedio es aproximadamente 7ng/ml.

Datos de seguridad preclínica

Debido a las diferencias pronunciadas entre los ensayos en animales, así como la relación entre estudios en animales y en humanos, los estudios con progesterona en animales sólo tienen un valor predictivo limitado para uso en humanos.

Crinone 8% demostró una tolerabilidad vaginal aceptable en conejos con mayores tasas de aplicación y mayores volúmenes que los pretendidos para uso terapéutico. En cobayos que recibían Crinone al 8% no se han hallado evidencias de que pueda provocar sensibilización cutánea.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

A partir del día de la transferencia de embriones, introducir 1,125g del gel vaginal de Crinone al 8% (90mg de progesterona) en la vagina una vez al día. Si las pacientes se embarazaran, el tratamiento puede ser continuado hasta 12 semanas.

Es posible que aparezcan pequeños grumos blancos entre las secreciones vaginales, debidos a la acumulación del gel, hasta varios días después de su uso.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.
- Sangrado vaginal sin diagnóstico etiológico.
- Sospecha o confirmación de tumor maligno de mama u órganos genitales.
- Porfiria.
- Tromboflebitis, trastorno tromboembólico, apoplejía cerebral, o pacientes con antecedentes de estas afecciones.
- Aborto incompleto.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO


Crinone 8% contiene ácido sórbico como excipiente. El ácido sórbico puede provocar reacciones cutáneas locales (por ejemplo: dermatitis de contacto).

Es preciso hacer controles ginecológicos regularmente antes y durante el tratamiento con el medicamento; en particular debe descartarse la hiperplasia endometrial como parte de estos controles cuando se hace un tratamiento prolongado.

Jun-10

Página 2 de 6

SA


 Amalia Abba
 Directora Técnica
 MP 18422 - MN 13556




 PAOLA V. VEINSCHELBAUM
 APODERADA
 SERONO ARGENTINA S.A.

Si aparece una amenaza de aborto durante el tratamiento con Crinone 8%, debe establecerse la viabilidad del embrión, reflejado por medio de títulos de HCG en aumento y/o por ecografía. 175

Utilícese de modo cuidadoso en caso de insuficiencia hepática severa.

En caso de sangrado intermenstrual irregular, como en todos los casos de sangrado vaginal irregular, considere causas no funcionales. En caso de sangrado vaginal sin diagnóstico, será preciso adoptar las medidas diagnósticas adecuadas.

Dado que los progestágenos pueden provocar un cierto grado de retención de líquidos, hay que observar cuidadosamente las condiciones en las que este factor pudiera influir (como epilepsia, migraña, asma, insuficiencia cardíaca o renal).

Cuando se envíen piezas de anatomía patológica, debe alertarse al patólogo que la paciente está recibiendo progesterona.

Los pacientes con antecedentes de depresión requieren una observación cuidadosa, debiendo suspender la administración del medicamento si hay una recaída grave de su depresión.

Se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa en un pequeño número de pacientes que recibían una combinación de estrógenos-progesterona. No se conoce el mecanismo de esta disminución. Es por eso que los pacientes diabéticos deben ser observados cuidadosamente mientras que reciben terapia con progesterona.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No debe administrarse este medicamento junto con otras terapias intravaginales.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

Crinone 8% no está indicado durante el embarazo, excepto al principio de éste, como parte de un esquema de TRA (ver Posología y método de administración).

Lactancia:

No debe usarse Crinone 8% durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas

Durante el uso de Crinone 8% puede aparecer fatiga.

Debe tenerse cautela al conducir vehículos y operar maquinaria.

Recordar que en particular el alcohol podría empeorar aún más la capacidad para conducir.

EFFECTOS ADVERSOS

Comunes (1/100 - 1/10)

Organismo en general: cefaleas.

Trastornos psiquiátricos: somnolencia.

Jun-10

Página 3 de 6

A

Amalia Abba
Amalia Abba
Directora Técnica
MP 18422 - MN 13556

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

PAOLA V. VEINSCHELBAUM
APODERADA
SERONO ARGENTINA S.A.

Aparato gastrointestinal: calambres.

176

Trastornos reproductivos, mujer: sensibilidad mamaria.

Infrecuente (1/1000 - 1/100) a muy raro (< 1/10000)

Trastornos reproductivos, mujer: sangrado intermenstrual irregular (goteo).

Reacciones en el sitio de aplicación: irritación vaginal y otras reacciones leves en el sitio de aplicación.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han comunicado casos de formación de grumos, coagulación y/o acumulación de Crinone gel. Estos acontecimientos habitualmente no son graves y se presentan con grumos color beige a amarronado o algunas veces secreciones blancuzcas turbias. Los grumos, coagulación y/o acumulación del gel pueden acompañarse de irritación, dolor y tumefacción vaginal; muy rara vez, también podrían provocar calambres y sangrado vaginal.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se prevé que ocurran sobredosis, ya que cada dosis se aplica usando un aplicador descartable individual. Sin embargo, si esto ocurriera, hay que interrumpir el tratamiento con Crinone 8%.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente a no más de 25°C. Evitar temperaturas extremas. No congelar.

PRESENTACIONES

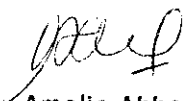
El gel vaginal viene cargado en aplicadores vaginales de polietileno para un único uso, provistos de una tapa de rosca, cada uno sellado en un envoltorio de hoja de resina ionomérica/aluminio/papel.

Cada aplicador contiene 1,45 g del gel vaginal pero administra una dosis controlada de 1,125 g del gel vaginal.

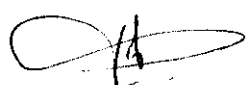
El producto viene en cajas de 6 ó 15 aplicadores descartables, cada uno para una única dosis.

Jun-10




Amalia Abba
Directora Técnica
MP 18422 - MN 13556

Página 4 de 6



PAOLA V. VEINSCHELBAUM
APDDEERADA
SERONO ARGENTINA S.A.

INFORMACIÓN PARA LA PACIENTE**Instrucciones de uso**

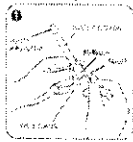
Muchos productos, incluyendo Crinone®, tienen instrucciones especiales cuando se utilizan a alturas mayores a los 762 m sobre el nivel del mar.

Si usted vive en una ciudad con una altitud mayor a 762 m sobre el nivel del mar deberá de:

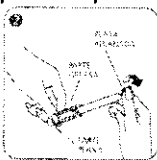
- Sacar el aplicador de sobre sellado. No debe aún quitar la parte aplanada.
- Tome el aplicador por los dos lados en la parte plana de la burbuja como se muestra en el dibujo inferior.
- Utilizando una aguja limpia, haga un solo orificio en la parte plana de la burbuja. Esto liberará la presión dentro del aplicador y no afectará la cantidad de dosis administrada. Usted recibirá la dosis exacta necesitada.

Crinone® se aplica directamente usando el aplicador sellado especialmente diseñado, que se introduce profundamente en la vagina para lo cual se deben de seguir los pasos descritos a continuación:

1. Saque el aplicador del sobre sellado. No remover la parte aplanada



2. Sostenga el aplicador por ambos extremos y gire la punta aplanada de la parte delgada del aplicador para removerla. No apriete la burbuja en la parte gruesa mientras remueve la punta aplanada. Esto ayuda a evitar la salida parcial del gel antes de la inserción.



3. Luego introduzca suavemente en la vagina el extremo delgado del aplicador estando acostada boca arriba con las rodillas dobladas, separadas e inclinadas.



4. Si vive a una altitud mayor a los 762 m sobre el nivel del mar ponga su pulgar u otro dedo en el orificio que hizo en la burbuja de la parte gruesa al final del aplicador. Apriete con fuerza el aplicador para liberar el gel e introducirlo en la vagina.

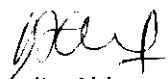


5. Extraiga el aplicador y tírelo. Después de la aplicación el aplicador puede contener una pequeña cantidad de gel. No se preocupe: aún así usted habrá recibido la dosificación correcta.



Jun-10

Página 5 de 6


Amalia Abba
Directora Técnica
MP 18422 - MN 13556


PAOLA V. VEINSCHELBAUM
APODERADA
SERONO ARGENTINA S.A.

La aplicación de Crinone 8% con el aplicador debe hacerse preferentemente por la mañana, con la paciente acostada y las rodillas levemente flexionadas. Retire el aplicador del empaque pero no lo abra inmediatamente.

Sostenga el aplicador firmemente por el extremo durante unos pocos segundos para que se acumule el contenido en la boca del aplicador. Abra el aplicador, introdúzcalo profundamente en la vagina en posición de decúbito (acostada), y apriete firmemente el extremo del aplicador.

Cada aplicador está diseñado como para un único uso. Debe descartarse todo el sobrante del gel vaginal que quede en el aplicador al finalizar cada aplicación.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 46.590

Elaborado en: Fleet Laboratories Limited, Hertfordshire, Reino Unido.

Importado y distribuido por: Serono Argentina S.A., La Paz 1228, Martínez, Prov. de Buenos Aires.

Director Técnico: Amalia Abba, Farmacéutica.


Fecha última revisión: Junio 2010

Fuente: SmPC: Dic-2006 + FDA 23/03/05

Jun-10

Página 6 de 6

73


Amalia Abba
Directora Técnica
MP 18422 - MN 13556


PAOLA V. VEINSCHELBAUM
APODERADA
SERONO ARGENTINA S.A.