Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4469

BUENOS AIRES, 31 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000533-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CRINONE 8 % / PROGESTERONA, Forma farmacéutica: GEL VAGINAL, aprobada por Certificado Nº 46.590.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 99 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CRINONE 8 % / PROGESTERONA, Forma farmacéutica: GEL VAGINAL, aprobada por Certificado Nº 46.590 y Disposición Nº 5696/97, propiedad de la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 47 a 64.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5696/97 los prospectos autorizados por las fojas 47 a 52 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.590 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000533-12-8

DISPOSICION Nº

js 4469

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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....4469..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.590 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CRINONE 8 % / PROGESTERONA, Forma farmacéutica: GEL VAGINAL.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5696/97.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5505/11.-	Prospectos de fs. 47 a 64, corresponde desglosar de fs. 47 a 52.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., Titular del Certificado de

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización Nº 46.590 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de 31 JUL 2012.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000533-12-8

DISPOSICIÓN Nº 4469

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

js

PROYECTO DE PROSPECTO

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.

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TECNICA APODERADA
M.P. 14316 M.N. 12.043

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 $T_{½}$ 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, 5ß-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

- Sensibilidad conocida 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 aguda.
- 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.

MARIA EUGENIA BOTTI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.P. 14313 - M.N. 12.058

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.

Utilicese 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 liquidos, hay que observar cuidadosamente las condiciones en las que este factor pudiera influir (como epilepsia, migraña, asma, insuficiencia cardiaca 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 vaginales.

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).

En caso de deficiencia de cuerpo lúteo, puede usarse Crinone 8% durante el primer trimestre de embarazo.

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 somnolencia.
Debe tenerse cautela al conducir vehículos y operar maquinaria.
Recordar que en particular el alcohol podría empeorar aún más la capacidad para conducir.

EFECTOS ADVERSOS

Comunes (1/100 - 1/10)

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TECNICA APOQUERADA
M.P. 14016 M.N. 12.048

Organismo en general: cefaleas.

Trastornos psiquiátricos: somnolencia.

Aparato gastrointestinal: calambres.

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, así como reacciones de hipersensibilidad que generalmente se manifiestan en forma de rash cutáneo.

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.

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TECNICA APODERADA
M.P. 14... M.N. 12.0...8

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:

a) Sacar el aplicador de sobre sellado. No debe aún quitar la parte aplanada.

b) Tome el aplicador por los dos lados en la parte plana de la burbuja como se muestra en el dibujo inferior.

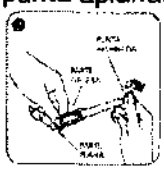
c) Utilizando una aguja limpia, haga un solo orificio en la parte plana de la burbuja.

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.

MARIA EUGENIA BUTTY
DIRECTORA TECNICA APODERADA
M.P. 14516 RNPA 2.046

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.

Acondicionado en: Ares Trading Uruguay S.A., Montevideo, Uruguay

Importado y distribuido por: Merck Química Argentina SAIC, Tronador 4890, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.P. 14.[illegible] M.N. 12.0[illegible]

Fecha última revisión: Noviembre 2011

Fuente: CRINONE CSI v38/02 2010July09.