

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Crinone 80 mg/g gel vaginale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni applicatore monodose di Crinone 80 mg/g gel vaginale rilascia 90 mg di progesterone (pari al 8% p/p).

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni applicatore contiene 0,9 mg di acido sorbico (**E 200**).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gel vaginale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Crinone è indicato nella donna adulta in caso di:

- infertilità dovuta a fase luteinica inappropriata
- per l'uso nel corso della fertilizzazione in vitro, quando l'infertilità è principalmente dovuta a sterilità tubarica, idiopatica o endometriale con cicli ovulatori normali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Per il trattamento dell'infertilità il dosaggio è il seguente:

una dose di Crinone (cioè un applicatore pari a 90 mg di progesterone) ogni giorno, iniziando dopo che il medico ha confermato l'avvenuta ovulazione oppure il 18°-21° giorno del ciclo.

Per l'uso nella fertilizzazione in vitro, l'applicazione ogni giorno di Crinone dovrebbe continuare fino all'autonomia placentare nel caso di gravidanza accertata.

##### *Popolazione anziana*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Crinone nella popolazione anziana.

##### *Disfunzione renale o epatica*

Crinone è controindicato in caso di disfunzione epatica grave (vedere paragrafo 4.3). Crinone deve essere utilizzato con cautela nelle pazienti con alterazioni dei test della funzionalità epatica e con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.4).

##### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Crinone nella popolazione pediatrica.

##### Modo di somministrazione

Crinone è un medicinale per somministrazione vaginale.

Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

#### 4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sanguinamento vaginale di natura non accertata.

Carcinoma mammario o dell'apparato genitale sospetto o accertato.

Tromboflebiti, malattie tromboemboliche, emorragia cerebrale o pazienti con anamnesi positiva di queste condizioni.

Aborto interno o incompleto.

Insufficienza epatica grave.

Porfiria.

#### 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La visita medica prima del trattamento deve comprendere un esame approfondito del seno e degli organi pelvici.

In caso di metrorragia ed in tutti i casi di sanguinamento vaginale irregolare, devono essere esaminate le cause non funzionali e intraprese adeguate misure diagnostiche.

Usare con cautela nelle pazienti con alterazioni dei test endocrini o della funzionalità epatica.

Cautela va inoltre usata in soggetti affetti da epilessia, asma bronchiale, insufficienza cardiaca o renale.

In caso di comparsa, durante il trattamento, di disturbi della vista o di sintomi correlati all'insorgenza di possibili disordini trombotici è necessario interrompere il trattamento ed eseguire gli opportuni accertamenti.

Nei diabetici i progestinici possono determinare o aggravare stati di ritenzione idrica e ridurre la tolleranza al glucosio.

##### Crinone contiene acido sorbico

L'eccipiente acido sorbico contenuto nel gel vaginale può causare reazioni locali (ad es. dermatiti da contatto).

#### 4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Crinone non deve essere usato in concomitanza con altri farmaci per uso vaginale.

#### 4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Crinone può essere usato nel corso dei primi tre mesi di gravidanza, in caso di insufficienza del corpo luteo accertata. Studi controllati sulle donne non hanno evidenziato rischi sul feto durante il primo trimestre.

##### Allattamento

Il Crinone non deve essere usato durante l'allattamento, in quanto il progesterone viene escreto nel latte materno.

#### 4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Crinone non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 **Effetti indesiderati**

La maggioranza degli effetti indesiderati rilevati negli studi clinici non può essere distinta dai sintomi comuni della gravidanza iniziale.

Le reazioni avverse riportate di seguito sono classificate in base alla loro frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

#### Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni di ipersensibilità che si manifestano generalmente come rash cutaneo.

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comuni: dolorabilità mammaria, vertigini.

Non nota: sanguinamento intermestruale (spotting)

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: irritazione vaginale ed altre lievi reazioni al sito di applicazione.

#### Segnalazioni delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Non si ritiene possano verificarsi casi di sovradosaggio, poiché il Crinone viene somministrato tramite applicatore monodose. Tuttavia, in caso di sovradosaggio interrompere il trattamento con Crinone.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali (progestinici) - codice ATC: G03DA04

Le proprietà naturali del progesterone con induzione di una piena funzionalità secretoria nell'endometrio.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'azione del gel vaginale al progesterone si basa su un veicolo costituito dal policarbofile che aderisce alla mucosa vaginale e fornisce un rilascio prolungato di progesterone per almeno tre giorni. Nel corso degli studi clinici con Crinone non sono stati osservati gli effetti secondari propri del progesterone somministrato per via generale. Ciò perché la somministrazione di Crinone (gel vaginale) determina tassi ematici fisiologici e quindi non risente che in piccola misura del primo passaggio epatico. Per conseguenza la formazione di metaboliti responsabili degli effetti secondari generali del progesterone è estremamente ridotta. Il metabolita principale eliminato con le urine è il  $3\alpha, 5\beta$ -pregnandiolo.

In uno studio di farmacocinetica, a seguito di somministrazione singola di 45 mg e 90 mg di Crinone gel vaginale, è stata osservata un'emivita di assorbimento di circa 2 ore, e in media, il raggiungimento delle seguenti concentrazioni massime di progesterone plasmatico:  $C_{max}$  9 ng/ml (45 mg) e 11 ng/ml (90 mg), in un  $T_{max}$  di circa 6 ore; il tempo di dimezzamento ( $T_{1/2}$ ) risultava, rispettivamente, di 45 ore (45 mg) e 36 ore (90 mg).

A seguito di somministrazione a giorni alterni di 45 mg o 90 mg sono state osservate, allo stato stazionario, concentrazioni medie di progesterone di circa 6 ng/ml. Con somministrazioni giornaliere di 45 mg e 90 mg, le concentrazioni medie allo stato stazionario erano pari rispettivamente a 4 e 7 ng/ml.

Studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione vaginale determina concentrazioni medie di progesterone più elevate a livello del tessuto uterino rispetto alle quantità riscontrate nel plasma.

### 5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Nei conigli è stato dimostrato che il Crinone non è irritante per la pelle ma è irritante per gli occhi, classificata nella Classe IV (effetti minimi che si risolvono in meno di 24 ore).

È stata osservata una modesta irritazione vaginale nei conigli dopo un'applicazione di 2.0 ml/die con gel all'8% per 5 giorni.

## 6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### 6.1 **Elenco degli eccipienti**

Glicerina  
Paraffina chiara liquida  
Gliceride di olio di palma idrogenato  
Carbopol 974P  
**Acido sorbico (E 200)**  
Policarbofile  
Idrossido di sodio  
Acqua depurata

### 6.2 **Incompatibilità**

Non è stata osservata alcuna incompatibilità con i comuni dispositivi di contraccezione (diaframma, spirale, condom).

### 6.3 **Periodo di validità**

3 anni.

### 6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.  
Non congelare.

### 6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Applicatore monodose, monouso, in polietilene di colore bianco con linguetta a strappo studiato per applicazione vaginale.

Ciascun applicatore è avvolto e sigillato in un involucro di carta/alluminio/polietilene.

Crinone è fornito in confezioni da 6 e 15 applicatori monodose preriempiti. Ciascun applicatore di Crinone 80 mg/g contiene 1,45 g di gel e rilascia 1.125 g di gel (90 mg di progesterone).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ciascun applicatore contiene una quantità di gel superiore rispetto a quella effettivamente rilasciata, in quanto la restante parte di prodotto rimane all'interno dell'applicatore.

Un eventuale residuo di gel all'interno dell'applicatore è quindi da considerarsi normale. Non utilizzare in caso di evidenti segni di deterioramento della confezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Serono S.p.A  
Via Casilina 125  
00176 Roma (Italia)

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Crinone 80 mg/g gel vaginale 6 applicatori - 032132021  
Crinone 80 mg/g gel vaginale 15 applicatori – 032132033

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 18 Aprile 1998  
Data di ultimo rinnovo: 18 Aprile 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**