

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **CRINONE**[®]

Gel vaginal de progestérone, 8 %

Gel à 8 %, 90 mg, voie vaginale

Progestatif

EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way, bureau 200
Mississauga (Ontario) Canada
L5K 2N6

Date d'approbation initiale :
12 juin, 2000

Date de révision :
4 juillet 2023

Numéro de contrôle : 263969

CRINONE^{MD} est une marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, ou de ses filiales.

EMD Serono est une filiale de soins de santé canadienne de Merck KgaA, Darmstadt, Allemagne.
www.emdserono.ca

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	XX/2022
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	XX/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Femmes qui allaitent	7
7.1.3 Enfants et adolescents	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	8

8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	9
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
9.4	Interactions médicament-médicament	9
9.5	Interactions médicament-aliment	9
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	9
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	9
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
10.1	Mode d'action	10
10.2	Pharmacodynamie	10
10.3	Pharmacocinétique	10
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	12
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	13
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	13
14	ESSAIS CLINIQUES	13
15	MICROBIOLOGIE	14
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	15
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	17

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CRINONE (gel de progestérone) 8 % est indiqué pour :

le soutien de la phase lutéale dans les cycles induits tels que les cycles de fécondation *in vitro* (FIV), y compris chez les femmes appelées à recevoir un don d'ovocytes.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; l'innocuité et l'efficacité chez les jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles n'ont pas été démontrées. Puisque CRINONE est indiqué chez les femmes après l'apparition des premières règles, son utilisation chez les enfants ne s'applique pas.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

CRINONE (gel de progestérone) ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- saignements vaginaux n'ayant pas fait l'objet d'un diagnostic;
- dysfonctionnement hépatique ou maladie du foie;
- cancer du sein ou des organes génitaux, connu ou soupçonné;
- néoplasie progestérone-dépendante, connue ou soupçonnée;
- sensibilité connue à CRINONE (progestérone ou l'un des excipients);
- rétention fœtale;
- thrombophlébite, troubles thromboemboliques, apoplexie cérébrale ou antécédents de ces affections;
- porphyrie aiguë.

CRINONE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Une application de CRINONE 8 % (90 mg de progestérone) tous les jours, à partir du jour du transfert. Dans certains cas, la dose peut être augmentée en la faisant passer à deux applications de CRINONE 8 % par jour. En cas de grossesse, le traitement doit être maintenu pendant 10 à 12 semaines.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

À partir du jour du transfert de l'embryon, une application de 1,125 g de gel vaginal CRINONE 8 % (90 mg de progestérone) doit être effectuée par voie intravaginale une ou deux fois par jour. La majorité des femmes réagiront à la dose de 90 mg administrée une fois par jour. Cependant, certaines peuvent avoir besoin d'une dose de 90 mg administrée deux fois par jour. En cas de grossesse, le traitement peut être maintenu pendant 10 à 12 semaines.

4.4 Administration

CRINONE doit être appliqué directement dans le vagin à l'aide de l'applicateur spécialement conçu à cette fin. CRINONE recouvre la muqueuse du vagin afin d'y libérer de la progestérone de façon soutenue.

Chaque applicateur contient une quantité légèrement plus élevée de gel que la quantité prescrite puisqu'une infime partie du produit a tendance à adhérer aux parois de l'applicateur. Il est donc normal qu'une petite quantité de gel demeure dans l'applicateur.

Chaque applicateur contient 1,45 g de gel vaginal et est conçu de façon à donner, avec chaque administration, une quantité exacte établie de gel (1,125 g). Toute quantité restante de gel dans l'applicateur doit être jetée.

Chaque applicateur doit servir à une seule application.

4.5 Dose oubliée

Si vous oubliez une application de CRINONE lors d'un jour de traitement normal, procédez à l'application le jour suivant, puis reprenez votre horaire habituel. Il ne faut pas administrer de doubles doses pour compenser l'oubli d'une dose.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas eu de cas de surdosage rapporté avec CRINONE (gel de progestérone). Un surdosage aigu est improbable avec ce produit en raison de l'absorption de progestérone liée à la concentration et cinétiquement limitante de l'épithélium vaginal et des caractéristiques de libération contrôlée de la préparation. En cas de surdosage, cependant, il faudra arrêter le traitement avec CRINONE et instaurer un traitement symptomatique et des mesures de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CRINONE (gel de progestérone) est un gel vaginal bioadhésif contenant de la progestérone micronisée dispersée dans une émulsion. Le véhicule est une émulsion huile-dans-eau contenant un polymère insoluble qui gonfle en présence d'eau, le polycarbophile. Physiquement, CRINONE a l'apparence d'un gel lisse, blanc à blanchâtre, contenu dans des applicateurs à usage unique, spécialement conçus pour l'administration vaginale.

CRINONE (gel de progestérone) se présente sous la forme suivante :

90 mg de progestérone (gel à 8 %) contenu dans un applicateur vaginal monobloc en polyéthylène blanc, à usage unique, jetable, muni d'un embout détachable. Chaque applicateur contient 1,45 g de gel et donne 1,125 g de gel à l'application.

Les applicateurs sont conditionnés dans des boîtes de 6 ou 18 applicateurs.

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Vaginale	Gel de progestérone, 90 mg (8 %)	Acide sorbique, carbomer 974P, eau purifiée, glycérides d'huile de palme hydrogénée, glycérol, hydroxyde de sodium, paraffine liquide légère, polycarbophile.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le médecin doit être attentif aux manifestations précoces de troubles thrombotiques (thrombophlébite, troubles cérébrovasculaires, embolie pulmonaire et thrombose rétinienne). En présence de ces manifestations ou lorsqu'elles sont soupçonnées, le traitement doit être immédiatement interrompu. Les patientes présentant des facteurs de risque de troubles thrombotiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Le traitement doit être interrompu si les résultats des examens de la fonction hépatique deviennent anormaux ou si un ictère cholestatique apparaît.

La progestérone et les progestatifs ont été utilisés en prévention des fausses couches chez les femmes présentant des antécédents d'avortements spontanés récurrents. Cet effet n'a pas été démontré pour cette indication.

Comme tous les médicaments d'ordonnance, ce médicament doit être gardé hors de la portée des enfants.

Généralités

Un examen physique avant traitement doit être effectué, comprenant un examen des seins et des organes pelviens, ainsi qu'un test de Papanicolaou.

Étant donné que les progestatifs peuvent provoquer une certaine rétention de liquide, les affections pouvant être influencées par ce facteur (notamment épilepsie, migraine, asthme, trouble cardiaque ou rénal) requièrent une attention particulière.

Le pathologiste doit être informé du traitement à base de progestérone lorsque des échantillons lui sont transmis.

En cas de métrorragie, comme dans tous les cas de saignement vaginal irrégulier, il convient de tenir compte des causes non fonctionnelles. En cas de saignement vaginal non diagnostiqué, des mesures de diagnostic appropriées doivent être mises en œuvre.

Les patientes qui présentent des antécédents de dépression doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et il faut cesser la médication si la dépression réapparaît à un degré grave.

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez un petit nombre de patientes recevant un traitement œstroprogestatif. Le mécanisme lié à cette diminution n'est pas connu. Ainsi, les patientes diabétiques doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement avec un progestatif.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

En cas de carence en corps jaune, CRINONE peut être utilisé au cours du premier trimestre de grossesse.

CRINONE a été utilisé avec succès dans le soutien de l'implantation embryonnaire et pour le maintien de la grossesse dans le cadre de traitements associés à une technique de reproduction assistée (TRA). Chez cinquante patientes ayant reçu un don d'ovocytes lors d'une procédure de transfert, des grossesses cliniques ont été observées chez 48 % des patientes prenant CRINONE. Une femme a subi un avortement thérapeutique à 19 semaines de grossesse pour malformation congénitale. Toutes les autres ont donné naissance à des nouveau-nés normaux. CRINONE a été utilisé pour le soutien de la phase lutéale chez des patientes soumises à des procédures de FIV. Dans une étude clinique, 139 patientes ont utilisé CRINONE (90 mg) une fois par jour à partir du jour du transfert de l'embryon jusqu'au jour 30 après le transfert. Les taux de réussite de la FIV pour les grossesses au jour 90 (26 % des transferts) et les naissances (23 % des transferts) sont semblables aux taux de réussite observés dans des études sur la FIV de plus grande envergure. Sur les 47 nouveau-nés, un souffrait d'un tératome associé à une fente palatine et un autre, d'un syndrome de détresse respiratoire. Quarante-quatre nouveau-nés étaient normaux et un nouveau-né a été perdu de vue au cours du suivi. Le taux de malformation ainsi établi est semblable à celui qui est signalé dans la documentation médicale pour les grossesses issues de procédures de FIV ou pour les grossesses normales.

7.1.2 Femmes qui allaitent

CRINONE ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Bien que CRINONE soit administré par voie vaginale, des quantités détectables d'autres progestérones administrées par voie orale ont été repérées dans le lait des mères recevant de la progestérone. Les effets possibles de la progestérone sur l'enfant allaité n'ont pas été déterminés.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; l'innocuité et l'efficacité chez les jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles n'ont pas été démontrées. Puisque CRINONE est indiqué chez les femmes après l'apparition des premières règles, son utilisation chez les enfants ne s'applique pas.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

CRINONE est généralement bien toléré. Dans le cadre d'études cliniques, les événements indésirables suivants ont été signalés en lien avec le traitement par CRINONE. La plupart des événements indésirables observés dans le cadre d'études cliniques se confondent avec les symptômes qui se présentent souvent en début de grossesse.

Événements indésirables courants ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) :

- Infections et infestations : candidose génitale, infection des voies urinaires
- Troubles du système immunitaire : hypersensibilité
- Troubles du système nerveux : céphalées, migraine, étourdissements, somnolence
- Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, distension abdominale
- Troubles psychiatriques : dépression, troubles de la mémoire, agressivité, nervosité
- Troubles rénaux et urinaires : énurésie, cystite
- Troubles de l'appareil génital et des seins : diminution de la libido, sensibilité mammaire, douleur mammaire, dyspareunie, prurit génital, sécheresse vulvo-vaginale, pertes vaginales
- Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : spasmes musculaires, arthralgie
- Troubles généraux et affections au site d'administration : fatigue, douleur
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit, éruption cutanée, trouble cutané, urticaire

Sur le plan qualitatif, les effets indésirables associés à CRINONE sont identiques à ceux que l'on retrouve dans la documentation médicale en lien avec la progestérone naturelle, mais leur fréquence semble inférieure. La plupart des événements indésirables sont d'intensité légère et de nature transitoire. Ils se résorbent souvent après une exposition continue à CRINONE.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les renseignements sur les effets indésirables présentés ci-dessous sont fondés sur les données d'innocuité recueillies lors de trois essais cliniques : COL-1620/F01, COL1620-007US et EMR200113_001. Dans l'ensemble de ces trois études, 345 sujets ont été exposés à la progestérone/Crinone^{MD}.

Troubles de l'appareil génital et des seins : sensibilité des seins

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

La fréquence des effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation est inconnue puisqu'elle ne peut être estimée de manière fiable à partir des données disponibles.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité se manifestant généralement par une éruption cutanée

Troubles de l'appareil génital et des seins : saignements en dehors des règles (petite perte sanglante), irritation vaginale et autres réactions d'intensité légère au site d'administration

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Bien qu'aucune interaction médicamenteuse n'ait été rapportée, CRINONE ne doit pas être utilisé de concert avec d'autres préparations vaginales locales. Si un autre traitement doit être administré par voie vaginale en concomitance, il convient de respecter un intervalle minimal de 6 heures avant ou après l'application de CRINONE.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La progestérone est un stéroïde naturel sécrété par l'ovaire, le placenta et les glandes suprarénales. En présence d'œstrogène, la progestérone transforme l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire. La progestérone joue un rôle capital dans le développement du tissu décidual, et l'effet de la progestérone sur la différenciation de l'épithélium glandulaire et du stroma a fait l'objet d'études approfondies. La progestérone est nécessaire pour accroître la réceptivité de l'endomètre à l'implantation de l'embryon. Une fois l'embryon implanté, la progestérone agit en maintenant la grossesse. Des réponses endométriales normales ou presque normales à des traitements avec estradiol par voie orale et progestérone par voie intramusculaire ont été observées chez des femmes dans la soixantaine fonctionnellement agonadiques. L'administration de progestérone diminue le taux circulatoire de gonadotrophines.

La libération de progestérone par CRINONE 8 % a été étudiée *in vitro*.

Les résultats indiquent qu'environ 65 % de la progestérone est libérée par le gel en l'espace de 24 heures, 87 % en 48 heures et 96 % en 72 heures.

10.2 Pharmacodynamie

Dans les études de pharmacodynamie clinique, l'administration vaginale de CRINONE à raison de 45 mg, 90 mg ou 180 mg de progestérone tous les deux jours, pour un total de 6 ou 7 administrations, a conduit à une concentration plasmatique de progestérone moyenne à l'état d'équilibre de 1 à 4 ng/mL. CRINONE était administré dans ces études du jour 15 au jour 25 d'un cycle substitutif. Malgré des concentrations plasmatiques de progestérone relativement faibles, CRINONE a induit une transformation sécrétoire de l'endomètre chez 35 des 36 femmes participant à ces études. L'apparente incohérence entre les faibles concentrations plasmatiques de progestérone et les effets endométriaux importants observés dans ces études indique un passage préférentiel de la progestérone administrée par voie vaginale ou un « effet de premier passage utérin ».

10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de CRINONE à 90 mg administré deux fois par jour pendant 12 jours a été étudié chez dix femmes en bonne santé post-ménopausées œstrogénisées. Le pic moyen de concentration sérique obtenu a été de 14,6 ng/mL quatre heures après l'administration. La concentration moyenne à l'état d'équilibre a été de 11,6 ng/mL. L'état d'équilibre a été atteint au cours des 24 premières heures après le début du traitement. À l'état d'équilibre, le devenir de la progestérone administrée par CRINONE indique des mécanismes cinétiques de libération et d'absorption d'ordre zéro.

La biodisponibilité de la progestérone contenue dans CRINONE a été déterminée dans le cas de l'administration de progestérone par voie orale et vaginale. Dans une étude en groupes parallèles, 18 femmes en bonne santé, post-ménopausées et œstrogénisées ont reçu des doses uniques de CRINONE 8 % (90 mg de progestérone) administré par voie vaginale, de progestérone en capsule dosée à 100 mg administrée par voie orale ou de progestérone en capsule dosée à 100 mg administrée par voie vaginale. Après l'administration de CRINONE 8 %, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de la concentration plasmatique était de 157,83 ng \cdot h/mL, indiquant une biodisponibilité relative semblable à celle de la capsule vaginale (247,41 ng \cdot h/mL) et plus de 20 fois supérieure à celle de la capsule orale (6,74 ng \cdot h/mL). Ces données laissent supposer que lorsque la progestérone est administrée par voie orale, jusqu'à 95 % de la dose est éliminée par métabolisme de premier passage hépatique. Les concentrations plasmatiques moyennes après l'administration des capsules orales de progestérone et l'administration vaginale de CRINONE sont de 1,04 et 3,49 ng/mL, 2 heures après la dose (C_{\max} des capsules orales), et de 0 et 8,15 ng/mL, 8 heures après la dose (C_{\max} de CRINONE), respectivement. La variabilité de la biodisponibilité est inférieure avec CRINONE comparativement aux capsules administrées par voie vaginale, ce qui indique une administration plus uniforme de la progestérone.

Absorption

Le profil pharmacocinétique de CRINONE est limité davantage par la vitesse d'absorption que par la vitesse d'élimination. Grâce aux propriétés bioadhésives et de libération prolongée de CRINONE, l'absorption de progestérone est prolongée, la demi-vie d'absorption variant de 25 à 50 heures approximativement et la demi-vie d'élimination variant entre 5 et 20 minutes.

Distribution

Il existe une apparente distribution préférentielle de la progestérone vers l'endomètre après l'administration vaginale. Après sept jours d'administration de progestérone micronisée par voie vaginale à des femmes présentant une insuffisance ovarienne, les taux de progestérone plasmatiques et dans le tissu endométrial sont approximativement équivalents. Cependant, après l'injection intramusculaire de progestérone dans de l'huile, les taux plasmatiques sont environ 50 fois plus élevés que les taux dans le tissu endométrial. Aucun écart significatif n'a été observé entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de l'épaisseur de l'endomètre, du modèle échographique, de l'état sécrétoire ou de la présence de récepteurs d'œstrogènes et de progestérone.

Métabolisme

Le métabolite urinaire principal de la progestérone orale est le 5 β -prégnane-3 α ,20 α -diol glucuronide présent dans le plasma exclusivement sous forme conjuguée. Les autres métabolites plasmatiques sont le 5 β -prégnane-3 α -ol-20-one (5 β -prégnénolone) et le 5 α -prégnane-3 α -ol-20-one (5 α -prégnénolone) pouvant être associés à la sédation et à l'hypnose. Après l'administration vaginale, les concentrations plasmatiques de ces deux métabolites sont nettement inférieures à celles qui sont obtenues après l'administration orale.

Élimination

La progestérone est éliminée par les voies biliaire et rénale. Après une injection de progestérone marquée, 50 à 60 % des métabolites de la progestérone sont excrétés par le rein, et approximativement 10 % par la bile et les selles, seconde voie d'excrétion principale. La récupération du produit marqué

représente, dans l'ensemble, 70 % de la dose administrée, le reste de la dose n'étant pas caractérisé en matière d'élimination. Seule une petite quantité de progestérone inchangée est excrétée dans la bile.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

CRINONE doit être conservé à la température ambiante (15 à 25 °C) et ne doit pas être exposé à des températures extrêmes, chaudes ou froides. Comme pour tout médicament, les applicateurs de gel doivent être conservés hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser CRINONE après la date d'expiration imprimée sur la boîte.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

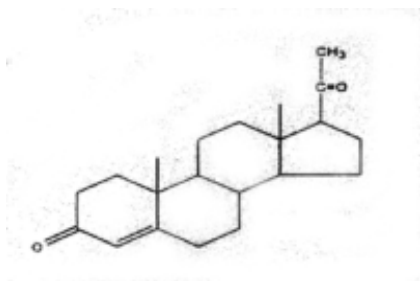
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique : 1,125 g de gel vaginal contenant 90 mg de progestérone

Nom propre : progestérone

Nom chimique : pregn-4-ene-3,20-dione

Formule de structure :



Formule moléculaire : $C_{21}H_{30}O_2$

Masse moléculaire : 314,47

Caractéristiques physiques : poudre blanche à blanchâtre

Solubilité : insoluble dans l'eau, modérément soluble dans l'acétone, un gramme se dissout dans 8 mL d'éthanol

Point de fusion entre : 126 °C et 131 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

L'inscription de CRINONE 8 % pour l'indication du soutien de la phase lutéale dans les cycles induits tels que les cycles de FIV et chez les femmes appelées à recevoir un don d'ovocytes est appuyée par les résultats de trois études parrainées par des entreprises. Deux d'entre elles étaient des études contrôlées à répartition aléatoire comparant l'application de CRINONE 8 % une ou deux fois par jour à l'administration de progestérone par voie intramusculaire ou orale. La troisième était une étude ouverte comprenant un seul groupe. Les trois études ont atteint leur critère d'efficacité prédéfini et ont démontré une innocuité acceptable. La description de chaque étude est présentée ci-dessous.

Dans le cadre d'une étude ouverte unicentrique (COL1620-007US), 90 femmes (âgées de 28 à 47 ans) qui présentaient une insuffisance ovarienne partielle ou prématurée et qui étaient candidates à un transfert d'ovocytes dans le cadre d'une intervention associée à une technique de reproduction assistée (TRA) ont été réparties de façon aléatoire pour utiliser soit CRINONE 8 % deux fois par jour (n = 64) soit de la progestérone à 100 mg par voie intramusculaire une fois par jour (n = 26). L'étude a

été divisée en trois phases (pilote, transfert d'ovules et traitement). La première phase de l'étude consistait en un cycle pilote visant à confirmer que l'administration d'estradiol et de progestérone préparerait adéquatement l'endomètre à recevoir les ovules d'une donneuse. La deuxième phase était le cycle de transfert d'ovules. Les participantes présentant une fonction ovarienne partielle ont également été soumises à un cycle pilote préalable et à un cycle préparatoire pour le transfert d'ovules au cours desquels elles ont reçu uniquement de l'acétate de leuprolide dans le but de supprimer leur fonction ovarienne restante. Le cycle préalable au cycle pilote, le cycle pilote, le cycle préparatoire pour le transfert d'ovules et le cycle de transfert d'ovules ont chacun duré environ 34 jours. La troisième phase de l'étude consistait en une période de traitement de 10 semaines.

Cinquante-sept femmes ont reçu au moins une dose de CRINONE 8 %. La population évaluable sur le plan de l'efficacité comprenait tous les sujets qui avaient reçu des ovules d'une donneuse et à qui on avait administré le médicament à l'étude au moment du transfert d'embryons (n = 50 dans le groupe CRINONE). La présence d'hCG a été détectée chez 27 femmes (54 %) qui ont utilisé CRINONE 8 % au moment du transfert des ovules de la donneuse. Une grossesse clinique, évaluée par échographie à 10 semaines, a été observée chez 24 femmes (48 %) de ces femmes, et 15 (30 %) d'entre elles étaient toujours enceintes après 24 semaines. Parmi les 9 autres femmes, 7 ont subi un avortement spontané et 2, une interruption volontaire de grossesse.

Au cours d'une deuxième étude (COL1620-F01), CRINONE 8 % a été utilisé pour le soutien de la phase lutéale de femmes atteintes de stérilité tubaire ou d'infertilité idiopathique en raison d'une endométriose malgré des cycles ovulatoires normaux, et qui étaient soumises à des cycles de FIV. Toutes les femmes ont reçu un analogue de la GnRH pour supprimer la progestérone endogène, les gonadotrophines ménopausiques humaines et l'hormone choriogonadotrope. Dans cette étude ouverte multicentrique, 139 femmes (âgées de 22 à 38 ans) ont utilisé CRINONE 8 % une fois par jour à partir de 24 heures après le transfert des embryons et jusqu'au jour 30 après le transfert. Une grossesse clinique évaluée au jour 90 après le transfert a été observée chez 37 (27 %) femmes, et 3 (2 %) femmes ont subi un avortement spontané.

Dans le cadre d'une troisième étude ouverte comptant un seul groupe (EMR200113-001), l'efficacité et l'innocuité du gel de progestérone vaginal CRINONE 8 % une fois par jour ont été évaluées pour une utilisation pour le soutien de la phase lutéale dans les cycles de FIV et de transfert d'embryons chez des femmes japonaises. Au total, 178 femmes ont participé à l'étude, dont 149 qui ont utilisé au moins une dose de CRINONE 8 % et 121 qui ont terminé l'essai. Les femmes ont été soumises à une stimulation ovarienne contrôlée selon la pratique habituelle du centre avec un analogue de la GnRH (agoniste ou antagoniste), en association avec une préparation contenant une hormone folliculostimulante (FSH). Les participantes ont utilisé CRINONE 8 % une fois par jour à compter du jour du prélèvement ovocytaire et jusqu'à 12 semaines. Le taux de grossesses cliniques par transfert d'embryons était de 28,5 % dans la population en intention de traiter (IT) et de 27,8 % dans la population selon le protocole et s'est avéré non inférieur à celui du groupe témoin historique qui était de 24,3 %. Le taux de grossesses biochimiques par transfert d'embryons était de 7,3 % dans la population en IT et de 7,8 % dans la population selon le protocole.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études toxicologiques non cliniques qui ont été réalisées comprennent deux études de toxicité aiguë, cinq études de tolérance locale et une étude d'antigénicité. Puisque la progestérone, l'ingrédient actif de CRINONE (gel de progestérone), est une hormone naturelle largement utilisée chez les femmes, les études animales visant à évaluer la toxicité de la progestérone n'ont pas été répétées. Les études de toxicité de CRINONE portent principalement sur la toxicité spécifique et la tolérance locale.

Toxicité aiguë par voie orale (dose unique)

- CRINONE a été administré à des souris CD-1 mâles et femelles à des doses de 500, 2 500, 4 000 et 5 000 mg/kg, et les animaux ont été observés pendant une période maximale de 14 jours. La DL₅₀ estimée pour les deux sexes combinés est supérieure à 5 000 mg/kg.
- CRINONE a été administré à des rats Sprague-Dawley mâles et femelles à des doses de 500, 2 500 et 5 000 mg/kg, et les animaux ont été observés pendant une période maximale de 14 jours. La DL₅₀ estimée pour les deux sexes combinés est supérieure à 5 000 mg/kg.

Tolérance locale (dose unique)

- CRINONE (0,1 mL) a été instillé dans l'œil droit de lapins néo-zélandais blancs mâles et femelles. Les animaux ont été observés pendant une période maximale de 72 heures. Il a été déterminé que CRINONE est un irritant oculaire de classe IV (effets minimes disparaissant en moins de 24 heures).
- CRINONE (0,5 mL) a été appliqué sur des zones de peau saine de lapins néo-zélandais blancs mâles et femelles, puis retiré après quatre heures. L'observation des zones exposées pendant une période maximale de 72 heures a permis de déterminer que CRINONE n'est pas un irritant dermique.

Tolérance vaginale (aiguë et subaiguë)

Dans deux études distinctes, des doses de CRINONE (2,0 mL) ou de solution saline à 0,9 % (2,0 mL) ont été appliquées deux fois par jour pendant cinq jours consécutifs sur la moitié supérieure du tractus vaginal de lapines néo-zélandaises blanches. Les animaux ont été sacrifiés 24 heures après l'administration de la dernière dose, puis les vagins ont été examinés pour évaluer les changements histopathologiques. Des atteintes vaginales sévères (rupture des parois et abrasion de la muqueuse) ont été observées dans les deux groupes de traitement dans le cadre de la première étude, mais ces effets ont été considérés comme des atteintes mécaniques attribuables à la procédure posologique. Dans la seconde étude, l'examen histopathologique a révélé une irritation vaginale minimale à légère chez les animaux ayant reçu CRINONE ou la solution saline à 0,9 %. L'ampleur de l'irritation vaginale a été considérée comme acceptable dans les conditions du test.

Des doses de CRINONE (2,0 mL) ou de solution saline à 0,9 % (2,0 mL) ont été appliquées deux fois par jour pendant 14 jours consécutifs sur la moitié supérieure du tractus vaginal de lapines néo-zélandaises blanches. Des témoins exposés de façon fictive ont également été inclus dans cette étude. Les animaux ont été sacrifiés 48 heures après l'administration de la dernière dose de CRINONE ou de solution saline, puis les vagins ont été examinés pour évaluer les changements histopathologiques. Une irritation minimale a été observée chez cinq des six témoins exposés de façon fictive, chez quatre des six témoins ayant reçu la solution saline et chez deux des six lapines ayant reçu CRINONE. Le risque d'irritation vaginale associé à CRINONE a été considéré comme acceptable dans les conditions du test.

Toxicité antigénique

Des doses de CRINONE, de solution saline à 0,9 % ou d'une solution de 1-chloro-2,4-dinitrobenzène (DNCB) à 0,1 % ont été injectées par voie intradermique à des cobayes Hartley mâles et femelles. Une semaine plus tard, les animaux ont reçu une nouvelle induction par injection des trois produits aux mêmes sites que précédemment. Quatorze jours après la dernière période d'induction, les animaux ont été soumis à un test de provocation sur des sites intacts. Ce test de provocation a été répété avec CRINONE. Il n'a pas été établi que CRINONE causait une sensibilisation dermique.

Ces résultats ont permis d'établir l'innocuité de CRINONE après ingestion orale unique; ils ont également permis de déterminer qu'il ne cause pas d'irritation dermique ni vaginale et qu'il entraîne uniquement une irritation oculaire minimale et transitoire chez les animaux de laboratoire. La dose testée dans les études portant sur l'irritation vaginale est équivalente à approximativement 80 fois la dose de 90 mg/jour utilisée chez l'humain.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

CRINONE^{MD}

Gel vaginal de progestérone, 8 %

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CRINONE^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CRINONE^{MD}**.

Pourquoi utilise-t-on CRINONE^{MD}?

CRINONE^{MD} est utilisé pour le traitement des problèmes de fertilité, comme la fécondation *in vitro* (FIV). Il est utilisé pour favoriser une partie du cycle menstruel appelée phase lutéale. Il peut être utilisé chez les femmes qui utilisent leurs propres ovules ou qui reçoivent un don d'ovules.

Comment CRINONE^{MD} agit-il?

CRINONE^{MD} recouvre la paroi intérieure du vagin et y libère de la progestérone de façon soutenue. Il contribue ainsi à préparer la paroi de l'utérus à une grossesse et aide à maintenir la grossesse.

Quels sont les ingrédients de CRINONE^{MD}?

Ingrédients médicinaux : progestérone micronisée.

Ingrédients non médicinaux : acide sorbique, carbomer 974P, eau purifiée, glycérides d'huile de palme hydrogénée, glycérol, hydroxyde de sodium, paraffine liquide légère, polycarbophile.

CRINONE^{MD} se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Gel à 8 % : 90 mg

CRINONE^{MD} est conditionné dans un applicateur jetable à usage unique. L'applicateur est muni d'un embout détachable. Il contient 1,45 g de gel et donne 1,125 g de gel à l'application.

N'utilisez pas CRINONE^{MD} dans les cas suivants, notamment si :

- vous êtes allergique à la progestérone ou à tout autre ingrédient de CRINONE^{MD};
- vous présentez des saignements vaginaux anormaux;
- vous présentez une porphyrie. Il s'agit d'un groupe de troubles qui perturbent la production de l'hémoglobine dans le sang. Vous présentez peut-être une porphyrie congénitale ou vous pourriez avoir commencé à souffrir de cette maladie plus tard dans votre vie;
- vous avez ou pensez avoir un cancer du sein ou des parties génitales;
- vous avez ou pensez avoir un cancer que l'on dit « progestérone dépendant »;
- vous avez des antécédents :
 - de thrombophlébites, c'est-à-dire des caillots de sang qui se forment en raison d'une inflammation et qui bloquent des veines; elles se produisent le plus souvent dans les veines de la jambe;
 - de troubles thromboemboliques, c'est-à-dire des problèmes de caillots sanguins;
 - d'accidents vasculaires cérébraux;
- vous êtes enceinte, mais votre bébé est mort dans votre ventre;
- vous allaitez;

- vous avez des problèmes de foie ou une maladie du foie;
- vous appliquez un autre produit dans votre vagin.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser CRINONE^{MD}, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez un problème de coagulation du sang ou si vous présentez un risque accru de formation de caillots de sang. Ces problèmes peuvent être, par exemple, la thrombophlébite, les troubles cérébrovasculaires, l'embolie pulmonaire et la thrombose rétinienne;
- si vous présentez une jaunisse, c'est-à-dire que votre peau et le blanc de vos yeux deviennent jaunes;
- si les taux d'enzymes hépatiques dans votre sang changent;
- si vous présentez un des problèmes suivants :
 - dépression;
 - épilepsie;
 - migraines;
 - asthme;
 - problèmes cardiaques;
 - problèmes rénaux;
 - diabète.

Autres mises en garde

Avant le début du traitement, votre professionnel de la santé procèdera à un examen physique. Il examinera vos seins et les organes au niveau de votre bassin et il fera un test Pap.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits et médicaments alternatifs.

Les produits pourraient interagir avec CRINONE^{MD} :

Bien qu'aucune interaction médicamenteuse n'ait été rapportée, CRINONE ne devrait pas être utilisé en même temps que d'autres produits vaginaux. Si vous devez utiliser d'autres produits appliqués dans le vagin, vous devez utiliser CRINONE^{MD} soit 6 heures avant ou 6 heures après avoir utilisé ces autres médicaments.

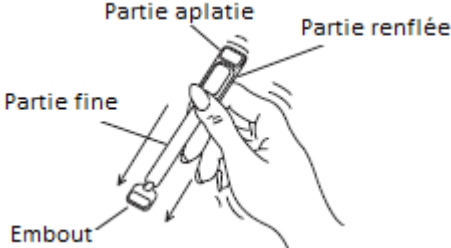
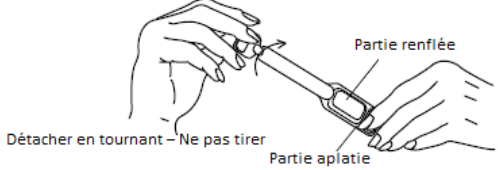


Comment utiliser CRINONE^{MD}?

- Utilisez l'applicateur spécialement conçu à cette fin pour appliquer CRINONE^{MD} dans le vagin. Pour appliquer CRINONE^{MD}, suivez les étapes décrites dans les **Directives d'utilisation**.
- Chaque applicateur contient un peu plus de gel que la quantité réellement prescrite. Il est normal qu'un peu de gel reste dans l'applicateur après que vous aurez appliqué CRINONE.
- Jetez l'applicateur après l'avoir utilisé. Chaque applicateur ne doit être utilisé qu'une seule fois.
- Accumulation de gel :
 - En général, le gel adhère aux parois du vagin après son application.
 - Ne vous inquiétez pas si vous avez des pertes vaginales contenant des granules plusieurs jours après avoir commencé à utiliser CRINONE^{MD}.

- Parfois le gel s'accumule dans le vagin. Cette accumulation est normale et elle ne pose aucun risque. Cette situation est moins susceptible de se produire si vous appliquez le gel le matin. Certains mouvements comme la marche permettent au gel de s'étaler sur les parois du vagin. Vous n'êtes pas obligée de rester étendue après l'application du gel.
- Si une accumulation de CRINONE^{MD} se crée dans votre vagin et vous incommode, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Directives d'utilisation :

Sortez l'applicateur de son emballage scellé. NE retirez PAS l'embout détachable à ce moment.

<p>1. Tenez l'applicateur par la partie renflée. Secouez-le comme un thermomètre afin que le contenu descende dans la partie fine.</p>	
<p>2. Retirez l'embout détachable en le tournant, puis jetez-le.</p>	
<p>3. Insérez l'applicateur dans le vagin alors que vous êtes assise ou en position allongée avec les genoux pliés. Insérez doucement l'extrémité fine dans le vagin aussi loin que vous pouvez confortablement le faire.</p>	
<p>4. Pressez la partie renflée de l'applicateur avec fermeté pour expulser le gel de l'applicateur. Retirez l'applicateur et jetez-le.</p>	

Dose habituelle

- Une application tous les jours, à partir du jour du transfert de l'embryon.
- Il est possible que votre professionnel de la santé augmente la dose en la faisant passer à 2 applications par jour.
- Si vous devenez enceinte, continuez d'utiliser CRINONE^{MD} pendant 10 à 12 semaines.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez utilisé trop de CRINONE^{MD}, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une application de CRINONE^{MD}, ne prenez pas la dose oubliée et continuez votre horaire habituel. Il ne faut pas administrer 2 doses en même temps pour compenser l'oubli.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CRINONE^{MD}?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CRINONE^{MD}. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- sensibilité des seins ou douleur aux seins;
- petite perte sanglante (saignements entre les règles);
- irritation du vagin;
- réactions au site d'application;
- candidose génitale (infections aux levures dans les organes de reproduction);
- infection des voies urinaires;
- maux de tête, migraine;
- étourdissements;
- somnolence;
- douleur abdominale;
- constipation;
- diarrhée;
- nausées;
- vomissements;
- gonflement anormal de l'abdomen;
- dépression;
- perte de mémoire;
- comportement agressif;
- nervosité;
- émission d'urine involontaire;
- infection de la vessie;
- diminution de la libido;
- rapports sexuels douloureux;
- démangeaison des organes génitaux;
- sécheresse de la vulve ou du vagin;
- pertes vaginales;
- crampes musculaires;
- douleurs articulaires, douleur;
- fatigue;
- démangeaison intense;

- éruption cutanée, urticaire, trouble cutané

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hypersensibilité (réaction allergique) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaison, enflure, essoufflement, respiration sifflante, nez qui coule, yeux larmoyants qui démangent			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver CRINONE^{MD} à la température ambiante (15 à 25 °C). Ne pas l'exposer à des températures extrêmes, chaudes ou froides.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser CRINONE^{MD} après la date d'expiration imprimée sur la boîte.

Pour en savoir plus sur CRINONE^{MD} :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient e s. Ce document est

disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.emdserono.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-8479.

Le présent dépliant a été rédigé par EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada.

Dernière révision : 04 juillet 2023