

# MONOGRAPHIE

## CRINONE<sup>MD</sup>

(Gel de progestérone 8 %)

Classification thérapeutique: progestatif

Distributeur:

EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada  
2695 North Sheridan Way, Suite 200  
Mississauga, Ontario Canada L5K 2N6

Date d'approbation: 2 septembre 2014

N° de contrôle des demandes d'homologation: 175782

® Columbia Laboratories Inc.

## MONOGRAPHIE

### CRINONE<sup>MD</sup>

(Gel de progestérone 8 %)

Classification thérapeutique: progestatif

#### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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.

La progestérone est un stéroïde naturel sécrété par l'ovaire, le placenta et les glandes surrénales. En présence d'estrogène, la progestérone transforme l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire. La progestérone a un rôle capital dans le développement du tissu décidual et l'incidence de la progestérone sur la différenciation des glandes épithéliales et du stroma a été étudiée de façon exhaustive. La progestérone joue un rôle majeur dans le développement de 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 normales ou presque normales à des traitements avec estradiol oral et progestérone 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 à partir de 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.

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 avec une demi-vie d'absorption de 25 à 50 heures approximativement et une demi-vie d'élimination de 5 à 20 minutes.

La biodisponibilité de la progestérone contenue dans CRINONE a été déterminée avec l'administration orale et vaginale de progestérone. Dans une étude en groupes parallèles, 18 femmes post-ménopausées et estrogénisées ont reçu respectivement des doses uniques de CRINONE 8 % (90 mg de progestérone), administrées vaginalement, 100 mg de progestérone en capsule, administrés oralement, ou 100 mg de progestérone en capsule, administrés vaginalement. Après administration

de CRINONE 8 %, l'aire moyenne sous la courbe de concentration plasmatique (AUC) était de 157,83 ng $\cdot$ h/mL, indiquant une biodisponibilité relative similaire aux capsules vaginales (247,41 ng $\cdot$ h/mL) et plus de 20 fois supérieure à la biodisponibilité des capsules orales (6,74 ng $\cdot$ h/mL). Ces données suggèrent que la progestérone administrée oralement est éliminée jusqu'à concurrence de 95 % par effet 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 à 2 heures post-dose ( $C_{\max}$  des capsules orales) et de 0 et 8,15 ng/mL à 8 heures ( $C_{\max}$  de CRINONE), respectivement. La variabilité de la biodisponibilité est inférieure avec CRINONE comparativement aux capsules administrées vaginalement, ce qui indique une administration plus uniforme de la progestérone.

Le profil pharmacocinétique de CRINONE 90 mg administré 2 fois par jour pendant 12 jours a été étudié chez 10 femmes en bonne santé post-ménopausées estrogénisées. Le pic moyen de concentration sérique obtenu a été de 14,6 ng/mL quatre heures après l'administration. La concentration à l'équilibre a été de 11,6 ng/mL. L'état stationnaire a été atteint au cours des 24 premières heures après le début du traitement. À l'équilibre, la disposition de la progestérone administrée par CRINONE suggère des mécanismes cinétiques de libération et d'absorption d'ordre zéro.

Des doses de 90 mg de CRINONE ont été administrées 2 fois par jour à 50 femmes dépourvues de fonction ovarienne sous cycles de traitement hormonal substitutif physiologique estrogène/CRINONE établis pour une procédure de technique de reproduction assistée (TRA). Les biopsies de l'endomètre réalisées aux jours 25-27 étaient « en phase » sur le plan histologique, comparables pour l'examen morphologique à des spécimens de biopsie de phase lutéale physiologique à des intervalles de temps similaires. Dans cette étude, CRINONE a été administré du jour 14 au soir jusqu'au jour 27 du cycle substitutif et maintenu pendant 10 à 12 semaines s'il y avait grossesse. Un taux de grossesse clinique de 48 % a été observé chez les femmes traitées avec CRINONE.

Dans les études de pharmacodynamique clinique, l'administration vaginale tous les deux jours de CRINONE à 45 mg, 90 mg ou 180 mg de progestérone pour un total de 6 ou 7 administrations a conduit à une concentration plasmatique en progestérone à l'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 relativement faibles en progestérone, CRINONE a induit une transformation sécrétoire de l'endomètre chez 35 des 36 femmes étudiées. L'apparente incohérence entre les faibles taux plasmatiques en progestérone et les effets endométriaux nets observés dans ces études suggère un passage préférentiel de la progestérone administrée vaginalement ou un « effet de premier passage utérin » [1].

## **INDICATION ET USAGE THÉRAPEUTIQUE**

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 les dons d'ovocytes.

## **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 [2, 3];
- dysfonctionnement hépatique ou maladie du foie;
- cancer du sein ou des organes génitaux, connu ou suspecté [2, 3];
- néoplasie progestérone-dépendante, connue ou suspectée;
- sensibilité connue à CRINONE (progestérone ou l'un des excipients) [4];
- rétention fœtale [2, 3];
- thrombophlébite, troubles thromboemboliques, apoplexie cérébrale ou antécédents de ces conditions [2, 3];
- porphyrie aiguë [2, 3].

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Le médecin doit être attentif aux manifestations précoces de désordres thrombotiques (thrombophlébite, troubles cérébrovasculaires, embolie pulmonaire et thrombose rétinienne). En présence de ces manifestations ou lorsqu'elles sont suspectées, 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 une jaunisse cholestatique apparaît.

La progestérone et les progestogènes 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.

### **Générales**

CRINONE a un effet modéré sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Les conducteurs et les utilisateurs de machines sont avertis qu'un risque de somnolence peut survenir [5].

Un examen physique avant traitement doit être effectué, y compris un examen des seins et des organes pelviens et un test de Papanicolaou.

Puisque les progestogènes peuvent provoquer une certaine rétention de fluide, les conditions touchées par ce facteur (notamment épilepsie, migraine, asthme, trouble cardiaque ou rénal) requièrent une attention particulière. Le pathologiste doit être avisé du traitement à la progestérone au moment de lui soumettre des échantillons. En cas de métrorragie, comme dans tous les cas de saignement vaginal irrégulier, on doit tenir compte des causes non fonctionnelles. En cas de saignement vaginal non diagnostiqué, des mesures de diagnostic appropriées doivent être mises en œuvre [2, 3].

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 prenant des combinaisons de médicaments œstrogène-progestine. Le mécanisme de cette diminution n'est pas connu. Ainsi, les patientes diabétiques doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement avec un progestatif.

### **Allaitement**

CRINONE ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent. Bien que CRINONE soit administré vaginalement, des quantités détectables de progestérone provenant de produits administrés oralement ont été observées dans le lait des femmes prenant ces produits. Les effets possibles de la progestérone chez l'enfant nourri au sein n'ont pas été déterminés.

### **Grossesse**

En cas de carence en corps jaune, CRINONE peut être utilisé au cours du premier trimestre de grossesse [5, 6]. CRINONE a été utilisé avec succès dans le soutien de l'implantation embryonnaire et pour le maintien de la grossesse pendant une technique de reproduction assistée (TRA). Sur cinquante patientes suivant des procédures de dons d'ovocytes, des grossesses cliniques ont été établies 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 fécondation *in vitro*. 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 FIV de grossesses au jour 90 (26 % des transferts) et de naissances (23 % des transferts) sont similaires aux taux de réussite observés dans des études FIV de plus grande envergure. Sur les 47 nouveau-nés, un (1) souffrait d'un tératome associé à une fente palatine et un (1) autre, d'un syndrome de détresse respiratoire. Quarante-quatre nouveau-nés étaient normaux et un patient a été perdu de vue au cours du suivi. Le taux de malformation ainsi établi est similaire à celui qui est signalé dans la documentation médicale pour les grossesses issues de procédures FIV ou pour les grossesses normales [7, 8].

### **Interaction médicamenteuse**

Bien qu'aucune interaction médicamenteuse n'ait été rapportée, CRINONE ne doit pas être utilisé de concert avec d'autres préparations vaginales locales. Si l'on doit procéder à un autre traitement vaginal en concomitance, il faut attendre au moins six heures avant ou après l'administration de CRINONE.

### **Utilisation chez l'enfant**

L'innocuité et l'efficacité chez les jeunes filles avant la puberté n'ont pas été établies. CRINONE est indiqué chez les femmes après la puberté. L'usage pédiatrique n'est pas applicable.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

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:*

- Infections et infestations: candidose génitale, infection des voies urinaires
- Troubles du système immunitaire: hypersensibilité
- Troubles du système nerveux: mal de tête [3], migraine, étourdissements, somnolence [5]
- Troubles gastro-intestinaux: douleur abdominale, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, distension abdominale
- Troubles psychiatriques: dépression, trouble de la mémoire, agression, nervosité
- Troubles rénaux et urinaires: énurésie, cystite
- Troubles de l'appareil génital et des seins: diminution de la libido, sensibilité mammaire [2, 3], 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 de la peau, urticaire [9]

Sur le plan qualitatif, les effets indésirables associés au 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 au CRINONE.

**Effets indésirables au médicament observés dans le cadre d'un essai clinique**

Dans le cadre d'une étude à doses multiples auprès de 57 femmes présentant une insuffisance ovarienne et recevant un don d'ovocytes, les réactions indésirables découlant du traitement ayant été signalées le plus souvent étaient (en ordre décroissant) les spasmes musculaires (non spécifiques) (16 %), la sensibilité mammaire (14 %), le mal de tête (12 %), la douleur (7 %), la distension abdominale (7 %), les nausées (7 %) et les pertes vaginales (7 %). Dans le cadre d'une étude portant sur la FIV régulière, on a signalé une augmentation (7 %) de la somnolence.

**Réactions indésirables au médicament après la commercialisation**

La métrorragie (petite perte sanglante) [10], la gêne vulvo-vaginale [5] et d'autres réactions d'intensité légère au site d'administration [11], ainsi que l'hypersensibilité se manifestant habituellement par une éruption cutanée [11] ont été signalées après la commercialisation. On n'a pas tenté de quantifier la fréquence des réactions indésirables identifiées dans le cadre de la surveillance après la commercialisation, mais il est probable qu'ils sont de peu courants à très rares.

**SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée au médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional.
--

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 au CRINONE et instaurer un traitement symptomatique et des mesures de soutien.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

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 faite vaginalement une ou deux fois par jour. La majorité des femmes réagiront à 90 mg une fois par jour. Cependant, certaines peuvent avoir besoin de 90 mg deux fois par jour. En cas de grossesse, le traitement peut être prolongé pendant 10 à 12 semaines.

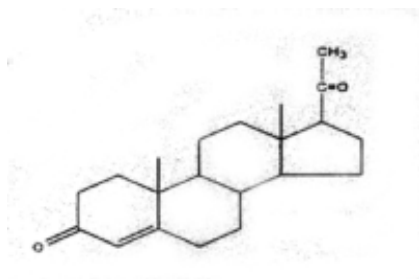
## INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Principe actif: 1,125 g de gel vaginal contenant 90 mg de progestérone

Dénomination usuelle: progestérone

Dénomination chimique: preg-4ène-3,20-dione

Formule développée:



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

Poids 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 - 131 °C

Composition:

Principe actif: Progestérone micronisée 90 mg/1,125 g

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

## STABILITÉ ET CONDITIONS DE CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (15-25 °C). Éviter l'exposition aux températures extrêmes, chaudes ou froides.

## PRÉSENTATION DU PRODUIT

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

90 mg de gel à 8 % contenu dans un applicateur vaginal monobloc en polyéthylène blanc, à usage unique, jetable, muni d'un embout quart de tour. Chaque applicateur contient 1,45 g de gel et donne



1,125 g de gel à l'application.

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

## NOTICE D'ACCOMPAGNEMENT

### CRINONE<sup>MD</sup>

(gel de progestérone, 8 %)

Veillez lire attentivement la notice d'accompagnement avant de commencer le traitement. Conservez-la puisque vous pourriez devoir la consulter à nouveau. Elle contient un résumé des renseignements portant sur votre médicament. Si vous avez des questions après avoir lu la notice d'accompagnement, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez des effets indésirables qui ne figurent pas dans le présent document, consultez votre médecin ou pharmacien.

#### **Concernant votre médicament**

Le nom du médicament qui vous a été prescrit est CRINONE (gel de progestérone). Le principe actif de ce médicament est la progestérone. Chaque dose de gel contient 90 mg (gel à 8 %) de progestérone.

Le gel contient également les ingrédients inactifs suivants (par ordre alphabétique) : acide sorbique, carbomer 974P, eau purifiée, glycérol, glycérides d'huile de palme hydrogénée, hydroxyde de sodium, paraffine liquide légère, polycarboophile.

CRINONE est offert en dosage de 8 %. Il s'agit d'une préparation hormonale administrée vaginalement, à action systémique. CRINONE se présente sous forme de gel blanc à blanchâtre inséré dans un applicateur vaginal à usage unique.

CRINONE est offert en emballages de 6 ou 18 applicateurs. Le gel CRINONE, contenant de la progestérone, appartient à un groupe de médicaments appelés progestatifs.

#### **À quoi sert ce médicament**

CRINONE (gel de progestérone) est utilisé pour le soutien de la phase lutéale dans les cycles induits comme pour la fécondation *in vitro* (FIV), y compris chez femmes, avec ou sans ovaires fonctionnels, appelées à recevoir un ovocyte.

#### **Avant d'utiliser CRINONE (gel de progestérone)**

Avertissez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes allergique à l'un des ingrédients énumérés ci-dessus;
- manifestez des saignements vaginaux anormaux;
- présentez une porphyrie (trouble congénital ou acquis de la biosynthèse des hèmes);
- présentez une condition maligne des seins ou des organes génitaux ou si l'on soupçonne la présence de l'une de ces conditions chez vous;
- présentez un trouble de coagulation sanguine (caillot) grave, notamment une inflammation des veines superficielles (thrombophlébite), une occlusion vasculaire (trouble thromboembolique), ou une apoplexie cérébrale ou si vous avez des antécédents de ces conditions;

- êtes enceinte d'un fœtus mort (rétention fœtale);
- allaitez,
- êtes atteinte d'une maladie du foie, d'épilepsie, de problèmes cardiaques ou rénaux ou si vous utilisez un autre produit d'application vaginale.

### **Après avoir utilisé CRINONE (gel de progestérone)**

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec l'utilisation de CRINONE: crampes, douleurs mammaires, maux de tête, douleurs, ballonnements, nausées, pertes vaginales, somnolence, saignements en dehors des règles (métrorragie), irritation vaginale et réactions au site d'application.

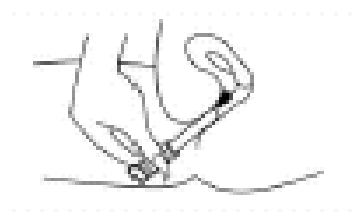
Il y a eu occasionnellement des cas de somnolence avec CRINONE. Ainsi, la PRUDENCE est recommandée pour la conduite de véhicules ou la manipulation de machinerie.

Si vous ressentez ces effets et qu'ils deviennent gênants, veuillez consulter votre médecin.

### **Comment utiliser CRINONE (gel de progestérone)**

Une application de CRINONE 8 % (90 mg de progestérone) tous les jours, dès le premier jour du transfert. Dans certains cas, la dose peut être augmentée à deux applications de CRINONE 8 % par jour. S'il y a grossesse, le traitement doit être maintenu pendant 10 à 12 semaines.

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.

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

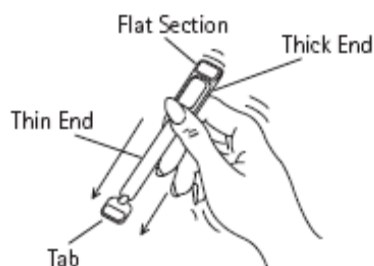
En général, le gel se fixe aux parois du vagin où le médicament est absorbé. Ne vous inquiétez pas si vous avez des pertes contenant des petits granules plusieurs jours après le début du traitement. Il est

normal qu'il y ait une légère accumulation de résidus et elle ne pose aucun risque. L'accumulation de gel peut être moindre si le gel est appliqué le matin puisque certains mouvements comme la marche peuvent inciter le gel à s'étendre sur les parois vaginales. Il n'est donc pas nécessaire de rester étendue après l'application de CRINONE. Si l'accumulation de gel vous incommode, parlez-en à votre médecin.

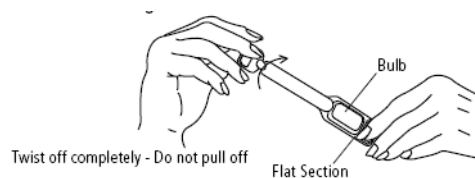
### Directives d'utilisation

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

1. Tenez l'applicateur par la partie renflée. Secouez-le comme un thermomètre afin que le contenu descende dans la partie fine.



2. Retirez l'embout détachable en le tournant, puis jetez-le.



3. L'applicateur peut être inséré 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.



4. Pressez la partie renflée de l'applicateur avec fermeté pour expulser le gel de l'applicateur. Retirez l'applicateur et jetez-le.



### Éléments généraux à retenir

Ce médicament vous a été prescrit en raison de votre état de santé actuel. Ne l'utilisez pas pour d'autres conditions médicales.

1. Ne permettez pas à d'autres personnes d'utiliser votre médicament et n'utilisez pas les médicaments de quelqu'un d'autre.
2. CRINONE ne doit pas être utilisé de concert avec d'autres préparations vaginales locales. Si l'on doit procéder à un autre traitement vaginal en concomitance, il faut attendre au moins six heures avant ou après l'administration de CRINONE. Dites à votre médecin quels médicaments vous prenez. Gardez toujours sur vous une fiche d'information médicale énumérant les médicaments que vous prenez. Cette fiche peut se révéler très utile en cas d'accident.
3. Faites en sorte que les personnes qui vivent avec vous ou prennent soin de vous lisent cette notice.
4. CRINONE ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
5. CRINONE ne doit pas être utilisé chez les enfants.
6. On ne prévoit pas de surdosage puisque chaque dose est administrée à l'aide d'un applicateur à usage unique jetable. Cependant, le cas échéant, le traitement avec CRINONE 8 % doit être interrompu.

#### **Conservation de CRINONE (gel de progestérone)**

CRINONE doit être conservé à la température ambiante (15-25 °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.

#### **Distribué au Canada par**

EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada  
2695 North Sheridan Way, Suite 200  
Mississauga, Ontario  
L5K 2N6

Date d'approbation : 2 septembre 2014

## PHARMACOLOGIE

Il existe une apparente distribution préférentielle de la progestérone vers l'endomètre après l'administration vaginale. Après sept jours d'administration vaginale de progestérone micronisée à des femmes présentant un dysfonctionnement ovarien, les taux plasmatiques et tissulaires de l'endomètre sont approximativement équivalents. Cependant, après injection intramusculaire de progestérone dans de l'huile, les taux plasmatiques sont environ 50 fois plus élevés que les taux tissulaires endométriaux. 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'estrogènes et de progestérone [12].

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

La progestérone est éliminée par les voies biliaire et rénale. Après une injection de progestérone marquée, 50 à 60 % des métabolites ont été excrétés par le rein, approximativement 10 % par la bile et les selles, seconde voie d'excrétion principale. Soixante dix pour cent de la dose administrée est retrouvée, le reste de la dose n'étant pas caractérisé en terme d'élimination. Seule une petite quantité de progestérone inchangée est excrétée dans la bile.

## TOXICOLOGIE

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, agent actif de CRINONE, est une hormone naturelle largement utilisée chez les femmes, les études animales de la toxicité de la progestérone n'ont pas été répétées. Les études de toxicité de CRINONE ont porté 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 14 jours. La LD<sub>50</sub> estimée pour les deux sexes combinés est > 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 14 jours. La LD<sub>50</sub> estimée pour les deux sexes combinés est > 5 000 mg/kg.

### **Tolérance locale (dose unique)**

- CRINONE (0,1 mL) a été instillé dans l'œil droit de lapins blancs Néo-zélandais mâles et femelles. Les animaux ont été observés pendant 72 heures. 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 blancs Néo-zélandais mâles et femelles, puis retiré après quatre heures. L'observation des zones exposées pendant 72 heures a permis de déterminer que CRINONE n'est pas un irritant dermique.

### **Tolérance vaginale (aiguë et subaiguë)**

Dans deux études distinctes, CRINONE (2,0 mL) ou 0,9 % de solution saline (2,0 mL) ont été appliqués deux fois par jour pendant cinq jours consécutifs sur la moitié supérieure du tractus vaginal de lapines blanches Néo-zélandaises. Les animaux ont été sacrifiés 24 heures après l'administration et les vagins ont été examinés quant aux changements histopathologiques. Des atteintes graves de la paroi vaginale (rupture des parois et abrasion de la muqueuse) ont été notées dans les deux groupes de traitement au moment de la première étude, mais ces effets ont été considérés comme des dommages mécaniques attribuables à la procédure posologique. Dans la seconde étude, l'examen histopathologique a révélé une irritation minimale à légère chez les animaux traités avec CRINONE ou avec la solution saline à 0,9 %. L'étendue de l'irritation vaginale a été considérée comme acceptable dans les conditions du test.

CRINONE (2,0 mL) ou une solution saline 0,9 % (2,0 mL) ont été appliqués deux fois par jour pendant 14 jours consécutifs sur la moitié supérieure du tractus vaginal de lapines blanches Néo-zélandaises. Des témoins ont également été inclus dans cette étude. Les animaux ont été sacrifiés 48 heures après la dernière dose de CRINONE ou de solution saline. Les vagins ont été examinés quant aux changements histopathologiques. Une irritation minimale a été observée chez cinq des six témoins, quatre des six témoins traités avec solution saline et deux des six lapines traitées avec CRINONE. Le risque d'irritation de la muqueuse vaginale par CRINONE a été considéré comme acceptable dans les conditions du test.

### **Toxicité antigénique**

CRINONE, une solution saline à 0,9 %, ou une solution de 1-chloro-2,4-dinitrobenzene 0,1 % (DCNB) ont été injectés 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, qu'il ne causait pas d'irritation dermique ni vaginale et n'était à l'origine que d'une irritation oculaire

minimale et transitoire chez les animaux de laboratoire. La dose testée dans les études d'irritation vaginale est équivalente à approximativement 80 fois la dose de 90 mg/jour utilisée chez l'humain.



## RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE

1. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, Giacomucci E, Polli V, Bolelli G, Franceshetti F: Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod.* 1997 May;12(5):1073-9.
2. Sweetman S. Martindale: The Complete Drug Reference. 35<sup>th</sup> ed. Pharmaceutical Press; 2007.
3. United Kingdom. Columbia Laboratories (UK) Limited. CRINONE 4% and 8% Progesterone Vaginal Gel. Clinical Expert Report. 1996 May: 1-43.
4. European Commission. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC); 2009 Sept: 1-29.
5. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, Hedon B, Nicollet B, Prada Y, Antione JM, Zambrano R, Donnez J. Luteal support after in-vitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. *Hum Reprod.* 1996 Oct; 11(10):2085-9.
6. Penzias AL. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002 Feb; 77(2): 318-23.
7. Testart J, Plachot M, Mandelbau, J, Salat-Baroux J, Frydman R, Cohen J. World collaborative report on IVF-ET and GIFT: 1989 results. *Hum Reprod.* 1992 Mar; 7(3): 362-9.
8. Roalier A, Bachelot A, de Mouzon J, Rufat P, Logerot H. Evaluation of FIVNAT (French VF Registry) 1992. *Contracept Fertil Sex.* 1993 May;21(5): 354-7.
9. Columbia Laboratories, Inc. CRINONE (progesterone) gel, Human Prescription Drug Label [internet]. 2011 [updated 2009 Nov; cited 2011 Mar 31]. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=13472>.
10. Post-marketing data before Marketing Authorization transferred to Merck Serono (previously: Serono).
11. Fleuranceau-Morel, P. Safety Issue Work-up. CRINONE, Systemic Allergic Reactions. Geneva: Merck Serono (Switzerland); 2010 June.
12. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril.* 1994; 62: 485-90.