

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Crinone 8%, gel vaginal

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Par dose de 1,125 g de gel*:

Principe actif :

Progestérone (micronisée) 90 mg/dose (8,0% m/m)

Excipient à effet notoire : acide sorbique (E 200)

* Chaque récipient-applicateur unidose contient 1,45 g de gel mais ne délivre que 1,125 g de gel.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel vaginal conditionné dans un récipient-applicateur unidose.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des troubles liés à un déficit en progestérone, en particulier :

- Supplémentation en progestérone pendant la phase lutéale dans le cadre d'une procédure de technologie de procréation assistée ou ART (*assisted reproductive technology*);
- Menace d'avortement ou prévention d'avortements à répétition liés à une insuffisance lutéale.

Toutes les autres indications de la progestérone, dans les cas suivants :

- effets indésirables lors de la prise de progestérone par voie orale (somnolence);
- administration par voie orale contre-indiquée (en cas d'insuffisance hépatique).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie :

Administration vaginale.

Supplémentation en progestérone pendant la phase lutéale dans le cadre d'une procédure de technologie de procréation assistée ou ART (*assisted reproductive technology*) :

A partir du jour du transfert d'embryon, 1 administration de 1,125 g de gel (90 mg de progestérone) une fois par jour et ce, jusqu'à 30 jours au maximum après la confirmation de la grossesse.

Menace d'avortement ou prévention d'avortements à répétition liés à une insuffisance lutéale:

1 administration de 1,125 g de gel (90 mg de progestérone) une fois par jour durant 5 jours.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Crinone dans la population pédiatrique.

Mode d'administration :

Crinone est appliqué directement dans le vagin au moyen du récipient-applicateur unidose spécialement conçu pour cet usage.

Sortir le récipient-applicateur de son emballage. Ne PAS RETIRER immédiatement l'embout déchirable.

1. Tenir fermement le récipient-applicateur au niveau de la partie renflée.
Secouer le récipient-applicateur comme un thermomètre pour entraîner le gel dans le tube.
2. Retirer l'embout en le tournant et le jeter.
3. Le récipient-applicateur peut être introduit en position assise ou allongée sur le dos, les genoux pliés. Introduire précautionneusement l'extrémité fine du récipient-applicateur dans le vagin.
4. Appuyer fermement sur l'extrémité renflée du récipient-applicateur pour déposer le gel.
Retirer le récipient-applicateur et le jeter.
5. Crinone forme une couche sur la muqueuse vaginale et assure une libération prolongée de la progestérone.

4.3. Contre-indications

Crinone ne doit pas être utilisé chez les personnes présentant :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- des saignements vaginaux non diagnostiqués.
- une malignité connue ou suspectée du sein ou des organes sexuels.
- une porphyrie aiguë.
- une thrombophlébite, des troubles thromboemboliques, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou des antécédents de ces affections.
- une rétention foetale

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le médecin doit être vigilant quant aux signes précoces de troubles thrombotiques (thrombophlébite, troubles vasculaires cérébraux, embolie pulmonaire et thrombose rétinienne). En cas de survenue ou de suspicion de tels symptômes, l'utilisation du médicament doit être immédiatement suspendue. Les patientes présentant des facteurs de risque pour des troubles thrombotiques doivent être attentivement surveillées.

Lors de l'examen médical pour le traitement, il convient d'attacher une attention particulière aux seins et aux organes pelviens, y compris à la cytologie cervicale.

En cas d'hémorragies de rupture, comme dans tous les cas de saignements vaginaux irréguliers, des causes non fonctionnelles doivent être envisagées. En cas de saignement vaginal non diagnostiqué, les mesures diagnostiques appropriées doivent être prises.

Crinone doit être utilisé avec prudence chez les patientes présentant une insuffisance hépatique grave.

Etant donné que les progestatifs peuvent entraîner un certain degré de rétention aqueuse et que de ce fait, ils peuvent influencer certaines affections (p. ex. épilepsie, migraine, asthme, dysfonction cardiaque ou rénale), une surveillance étroite de ces affections s'impose.

Le clinicien doit mentionner le traitement par progestérone lors de l'envoi de prélèvements pertinents.

Les patientes ayant des antécédents de dépression psychique doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et l'utilisation du médicament doit être arrêtée si la dépression réapparaît à un degré important.

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez un petit nombre de patientes prenant des médicaments contenant l'association estrogène-progestérone. Le mécanisme de cette diminution n'est pas encore entièrement élucidé (on sait néanmoins que la résistance à l'insuline y joue un rôle important). C'est pourquoi les patientes diabétiques doivent être suivies attentivement pendant le traitement par la progestérone.

L'acide sorbique peut provoquer des réactions cutanées locales (p. ex. dermatite de contact).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Même si aucune interaction n'a été décrite avec d'autres médicaments, l'utilisation concomitante de Crinone avec d'autres préparations vaginales est déconseillée.
- Les médicaments inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine, la griséofulvine, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peuvent accélérer la clairance de la progestérone et des progestatifs.
- Etant donné que la progestérone et d'autres progestatifs sont susceptibles d'influencer la maîtrise du diabète, une adaptation de la posologie chez les diabétiques pourra se révéler nécessaire.
- Les progestatifs peuvent inhiber le métabolisme de la ciclosporine, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine. Il s'ensuit une augmentation du risque de toxicité.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse Dans le cas d'une insuffisance lutéale, Crinone peut être administré durant les premiers mois de la grossesse. Des études contrôlées chez la femme n'ont pas révélé de risques fœtaux au cours du premier trimestre.

Allaitement

L'utilisation de Crinone n'est pas indiquée pour l'utilisation pendant la période d'allaitement.

Fertilité

Crinone est indiqué en tant que supplément de progestérone à utiliser pendant la phase lutéale chez l'adulte dans le cadre d'une procédure de procréation assistée (ART, *assisted reproductive technology*) (voir rubrique 4.1).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Crinone n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables de Crinone sont qualitativement identiques à ceux de la progestérone naturelle, qui sont décrits dans la littérature médicale. La plupart des effets indésirables sont légers et transitoires, ils disparaissent souvent lors de la poursuite du traitement par Crinone. Au cours des études cliniques, la plupart des effets indésirables n'étaient pas différents des symptômes qui sont souvent observés en début de grossesse. Le traitement par progestérone s'accompagne souvent de symptômes tels une sensibilité mammaire. Cet effet a été observé au cours des études cliniques réalisées avec Crinone.. De plus, après la mise sur le marché du médicament, des saignements intermenstruels (saignements intercurrents), une irritation vaginale et d'autres réactions légères au site d'application ont été signalés, ainsi que des réactions d'hypersensibilité se manifestant généralement par une éruption cutanée. La fréquence des effets indésirables observés après la mise sur le marché n'a pas été déterminée(ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-après sont classés en fonction de leur fréquence d'apparition :

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100, □ 1/10
Peu fréquent	≥ 1/1000, □ 1/100
Rare	≥ 1/10 000, □ 1/1000
Très rare	< 1/10 000
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité se manifestant généralement par une éruption cutanée.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : sensibilité mammaire

Fréquence indéterminée : saignements intermenstruels (spotting).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : irritation vaginale et autres réactions légères au site d'application.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Un surdosage n'est pas attendu puisque chaque dose est administrée à l'aide d'un applicateur à usage unique jetable. Cependant, si cela survient, le traitement avec CRINONE doit être interrompu. Le traitement est dirigé vers les symptômes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs; code ATC : G03D A04.

Les propriétés pharmacodynamiques sont celles de la progestérone naturelle, induisant la transformation sécrétoire de l'endomètre.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le gel vaginal de progestérone repose sur un système de libération prolongée à base de carbomère-polycarbophile qui adhère à la muqueuse vaginale et libère la progestérone de manière continue pendant 72 heures au maximum.

Absorption

Après l'administration vaginale du gel de Crinone chez des femmes postménopausées sous estrogénothérapie, l'absorption de la progestérone s'effectue de manière continue et progressive.

Lors de l'administration d'une dose de 90 mg de progestérone, les paramètres pharmacocinétiques sont les suivants :

- $C_{\max}$: 11 ng/ml
- $T_{\max}$ de 6 heures environ et demi-vie d'élimination entre 34 et 48 heures.

Métabolisme

Le produit est peu métabolisé étant donné que la voie vaginale réduit considérablement l'effet de premier passage hépatique.

Élimination

L'élimination urinaire se fait principalement sous la forme de 3,5 β -prégnandiol.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez le lapin, Crinone s'est révélé être un irritant oculaire de la classe IV (effets minimes, disparaissant en moins de 24 heures) mais pas un irritant cutané. Chez le lapin, une irritation modérée a été observée après une administration vaginale quotidienne de 2,0 ml de gel à 8% durant 5 jours.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycérol
Paraffine liquide légère
Glycérides hydrogénés d'huile de palme
Carbomère 974P
Acide sorbique (E 200)
Polycarbophile
Hydroxyde de sodium
Eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Le gel ne doit pas être utilisé en même que d'autres traitements administrés par voie vaginale.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Les températures extrêmes doivent être évitées.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Récipient-applicateur intégré unidose en polyéthylène blanc, muni d'un embout déchirable.

Chaque récipient-applicateur contient 1,45 g de gel mais ne délivre que 1,125 g de gel.

Chaque récipient-applicateur est conditionné individuellement dans un emballage thermoscellé constitué de papier et de feuille d'aluminium puis emballé dans des boîtes en carton contenant 6 ou 15 récipients-applicateurs unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck n.v./s.a.
Ildefonse Vandammestraat 5/7B
1560 Hoeilaart
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE184895

LU: 2009100580

- 0252073 : 6 récipients-applicateurs unidoses.
- 0252981 : 15 récipients-applicateurs unidoses.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation : 08 juillet 1997

B. Date de dernier renouvellement : 14 mars 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 06/2023