

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrENDOMETRIN®

Comprimés vaginaux effervescents de progestérone

100 mg

PROGESTINE

**Ferring Inc.
200, boulevard Yorkland, bureau 500
North York, Ontario
M2J 5C1**

**Date de préparation :
6 mai 2015**

Numéro de contrôle de la soumission : 181690

Table des matières

PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	12
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
CONSERVATION ET STABILITÉ	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	16
INFORMATION PHARMACEUTIQUE	16
ÉTUDES CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE À LA PATIENTE	24

ENDOMETRIN

Comprimés vaginaux effervescents de progestérone

PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

Route d'administration	Préparation / teneur	Ingrédients non médicinaux importants sur le plan clinique
Vaginale	Comprimés vaginaux effervescents 100 mg	lactose monohydraté, polyvinylpyrrolidone, acide adipique, bicarbonate de sodium, lauryl-sulfate de sodium, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé et le dioxyde de silicone colloïdal <i>Pour une liste complète, consultez la section Préparations, composition et emballage.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ENDOMETRIN est indiqué pour la supplémentation en progestérone chez les femmes qui se soumettent à une fécondation in vitro.

Gériatrie :

Aucune donnée clinique n'a été recueillie auprès de patientes âgées de plus de 65 ans.

Pédiatrie :

L'utilisation de ce médicament n'est pas destinée aux patientes d'âge pédiatrique et aucune donnée n'a été recueillie chez des enfants.

CONTRE-INDICATIONS

ENDOMETRIN ne doit pas être utilisé chez des personnes atteintes d'une des affections suivantes :

- Antécédents de réactions allergiques à la progestérone ou à n'importe lequel des ingrédients d'ENDOMETRIN [voir *Sommaire de l'information sur le produit*]
- Avortement manqué ou grossesse ectopique connu
- Dysfonctionnement ou maladie hépatique grave
- Cancer du sein connu ou suspecté ou cancer des voies génitales
- Maladie thromboembolique artérielle ou veineuse active, thrombophlébite sérieuse ou maladie cérébrovasculaire ou antécédents de ces maladies
- Porphyrurie
- Saignements vaginaux non diagnostiqués

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Générales

- Une évaluation de la patiente et de son partenaire doit être effectuée par un médecin avant l'instauration du traitement, afin de déterminer les causes de l'infertilité.
- On doit effectuer, avant le traitement, un test de Papanicolaou et un examen physique apportant une attention particulière aux seins et aux organes pelviens.
- On doit effectuer des mesures diagnostiques appropriées dans tous les cas de saignements vaginaux irréguliers.
- Il est possible que l'administration de la progestérone provoque de la rétention liquidienne et les affections susceptibles d'être influencées par celle-ci (par ex.,

épilepsie, migraine, asthme, ou dysfonction cardiaque ou rénale) nécessitent une observation attentive.

- On doit informer le pathologiste du traitement avec la progestérone lorsque des spécimens pertinents lui sont soumis.
- On ne doit pas recommander l'utilisation d'ENDOMETRIN avec d'autres produits intravaginaux (comme des produits antifongiques), car cela peut modifier la libération de progestérone et l'absorption du comprimé [voir *Interactions médicamenteuses*].
- L'utilisation de stéroïdes sexuels peut aussi augmenter le risque de lésion vasculaire rétinienne. Pour éviter cette dernière complication, la prudence est de mise chez les patientes âgées de plus de 35 ans, chez les patientes faisant usage de tabac et chez les patientes présentant des facteurs de risque d'athérosclérose. On doit cesser l'utilisation du médicament en cas d'accidents ischémiques transitoires, d'apparition soudaine de céphalées graves ou d'atteinte visuelle associée à un œdème papillaire ou à une hémorragie rétinienne.
- L'interruption soudaine de l'administration d'ENDOMETRIN peut causer de l'anxiété et des sautes d'humeur accrues, ainsi qu'un risque accru de crises convulsives.

Cardiovasculaires

Le médecin doit être vigilant pour détecter les signes précoces d'infarctus du myocarde, de désordres cérébrovasculaires, de thromboembolie artérielle ou veineuse (thromboembolie veineuse ou embolie pulmonaire), de thrombophlébite ou de thrombose rétinienne. Si on soupçonne l'une de ces affections, on doit cesser d'administrer ENDOMETRIN.

Hépatiques/biliaires/pancréatiques

Le médicament doit être administré avec prudence aux patientes présentant un dysfonctionnement hépatique léger à modéré.

Métaboliques

On a remarqué une réduction de la tolérance au glucose chez quelques patientes qui prenaient des médicaments combinant des œstrogènes et des hormones progestatives. On ignore par quels mécanismes se produit cette réduction. Les patientes diabétiques doivent être suivies de près pendant qu'elles reçoivent un traitement à base de progestérone.

Psychiatriques

On doit observer attentivement les patientes qui ont des antécédents de dépression. L'administration d'ENDOMETRIN doit cesser si les symptômes s'aggravent.

Populations particulières

Femmes enceintes

Actuellement, les données portant sur le risque d'anomalies congénitales à la suite d'une exposition intra-utérine pendant la grossesse, y compris des anomalies génitales chez les nourrissons de sexe féminin et masculin, sont limitées et non concluantes.

Dans une étude clinique, on a utilisé ENDOMETRIN pour soutenir l'implantation de l'embryon et prolonger la grossesse clinique. Voici les résultats de ces grossesses, en termes de naissances vivantes :

- Parmi les 404 sujets traités par ENDOMETRIN deux fois par jour, 143 ont obtenu des naissances vivantes, dont 85 bébés uniques, 56 paires de jumeaux et 2 ensembles de triplés. Dans ce groupe de traitement, 13 sujets ont subi un avortement spontané, 1 sujet a subi une grossesse ectopique et 7 sujets ont signalé des malformations congénitales fœtales à la naissance (3,4 % des 203 naissances vivantes).
- Parmi les 404 sujets traités par ENDOMETRIN trois fois par jour, 155 ont obtenu des naissances vivantes, dont 91 bébés uniques, 60 paires de jumeaux et 4 ensembles de triplés. Dans ce groupe de traitement, 22 sujets ont subi un avortement spontané,

4 ont subi une grossesse ectopique et 7 ont rapporté des malformations congénitales fœtales à la naissance (3,1 % des 223 naissances vivantes).

Parmi les malformations congénitales signalées lors de l'utilisation d'ENDOMETRIN deux fois par jour, on a retrouvé : un fœtus possédant une fente palatine et atteint d'un retard de croissance intra-utérin, un fœtus atteint de spina bifida, trois fœtus atteints de malformations cardiaques congénitales, un fœtus possédant une hernie ombilicale et un fœtus possédant une anomalie intestinale.

Parmi les malformations congénitales présentes chez les bébés des femmes traitées par ENDOMETRIN trois fois par jour, on a retrouvé : un fœtus possédant une fistule œsophagienne, un fœtus possédant un hypospadias et une oreille droite sous-développée, un fœtus atteint du syndrome de Down et d'une communication interauriculaire, un fœtus atteint de malformations cardiaques congénitales, un fœtus atteint du syndrome de Di George, un fœtus possédant une difformité de la main et un fœtus possédant une fente palatine.

Mères qui allaitent

On a identifié des quantités détectables de progestérone dans le lait des mères qui reçoivent des hormones progestatives par la bouche. L'effet de la présence de cette hormone sur le nourrisson qui allaite n'a pas encore été établi. On ne doit pas utiliser ENDOMETRIN au cours de la lactation.

Pédiatrie

L'utilisation de ce médicament n'est pas destinée aux patientes d'âge pédiatrique et aucune donnée clinique n'a été recueillie chez des enfants.

Gériatrie

Aucune donnée clinique n'a été recueillie auprès de patientes âgées de plus de 65 ans.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Vue d'ensemble des réactions indésirables au médicament

Après qu'ENDOMETRIN a été administré à plus de 860 sujets féminins d'études cliniques et au cours de plus de 6 000 cycles de traitement en pratique clinique dans le monde entier, on a constaté que ce médicament a bien été toléré. Aucune réaction indésirable importante n'a été considérée comme étant provoquée par le traitement avec ENDOMETRIN. Aucun décès n'a été signalé au cours des études cliniques.

Réactions indésirables au médicament observées au cours des études cliniques

Comme les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, il se peut que les taux de réactions indésirables observés au cours des études cliniques ne reflètent pas les taux qui sont observés en pratique clinique et on ne doit pas les comparer aux taux obtenus par d'autres médicaments dans des études cliniques. L'information sur les réactions indésirables au médicament obtenue à partir d'essais cliniques sert à identifier les réactions indésirables associées à l'utilisation d'un médicament et à obtenir une approximation de leurs taux.

Les données sur l'innocuité reflètent l'exposition de 808 femmes infertiles à ENDOMETRIN (74,9 % caucasiennes, 10,3 % hispaniques, 5,4 % afro-américaines, 5 % asiatiques et 4,6 % autres) lors d'une étude clinique de 10 semaines faisant appel à une fécondation in vitro simple. On a étudié l'administration d'ENDOMETRIN à des doses de 100 mg deux fois par jour et 100 mg trois fois par jour. Le tableau 1 résume les réactions indésirables qui se sont produites à des taux supérieurs ou égaux à 2 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement avec ENDOMETRIN.

Tableau 1 : Nombre et fréquence des réactions indésirables signalées chez les femmes traitées avec ENDOMETRIN au cours d'une étude faisant appel à une fécondation in vitro

Système du corps humain Terminologie préférée	ENDOMETRIN 100 mg deux fois par jour (N = 404)	ENDOMETRIN 100 mg trois fois par jour (N = 404)
Désordres gastrointestinaux		
Douleur abdominale	50 (12 %)	50 (12 %)
Nausée	32 (8 %)	29 (7 %)
Distension abdominale	18 (4 %)	17 (4 %)
Constipation	9 (2 %)	14 (3 %)
Vomissements	13 (3 %)	9 (2 %)
Désordres généraux et affections associées au site d'administration		
Fatigue	7 (2 %)	12 (3 %)
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	9 (2 %)	4 (1 %)
Blessures, empoisonnements et complications associées à l'intervention		
Douleur après la récupération de l'ovocyte	115 (28 %)	102 (25 %)
Désordres du système nerveux		
Maux de tête	15 (4 %)	13 (3 %)
Désordres du système reproducteur et des seins		
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	30 (7 %)	27 (7 %)
Spasme utérin	15 (4 %)	11 (3 %)
Saignements vaginaux	13 (3 %)	14 (3 %)

Parmi les autres réactions indésirables qui ont été signalées moins fréquemment, on a retrouvé des démangeaisons génitales, des sensations de brûlure vaginale et de l'inconfort vaginal. Celles-ci peuvent, en partie, avoir été provoquées par l'excipient (lauryl-sulfate de sodium). De l'urticaire a été signalée par 0,2 % des femmes de chaque groupe de traitement avec ENDOMETRIN, et 0,2 % des femmes recevant ENDOMETRIN à 100 mg trois fois par jour ont signalé de l'œdème périphérique.

On s'attend également à ce qu'ENDOMETRIN soit associé à des réactions indésirables semblables à celles que provoquent d'autres médicaments contenant de la progestérone. Parmi celles-ci, on peut retrouver de la sensibilité mammaire, des ballonnements, des sautes d'humeur, de l'irritabilité, de la somnolence et de la rétention liquidienne.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune étude formelle n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec ENDOMETRIN. Il se peut que les médicaments dont la capacité inductrice sur le système cytochrome-P450-3A4 du foie est reconnue (comme la rifampicine, la carbamazépine et les produits à base de plantes contenant du millepertuis [*Hypericum perforatum*]) également appelé 'herbe de la Saint-Jean' augmentent l'élimination de la progestérone. Le kétoconazole et d'autres inhibiteurs du cytochrome P450-3A4 peuvent augmenter la biodisponibilité de la progestérone.

On n'a pas évalué l'effet de l'utilisation concomitante de produits intravaginaux sur l'exposition de la progestérone contenue dans ENDOMETRIN. On ne recommande pas d'utiliser d'autres produits intravaginaux (les produits antifongiques, par exemple) en même temps qu'ENDOMETRIN, car cela pourrait modifier la libération de progestérone et l'absorption du comprimé vaginal [voir *Mises en garde et précautions*].

Interactions médicament-nourriture

Certaines nourritures peuvent augmenter la biodisponibilité de la progestérone lorsqu'on l'administre de façon orale. Cela n'est toutefois pas pertinent pour ENDOMETRIN, car ce produit est administré par voie intravaginale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations relatives au dosage

On administre ENDOMETRIN à 100 mg deux ou trois fois par jour par voie intravaginale en commençant le jour après la récupération de l'ovocyte et en continuant pendant une période de temps pouvant aller jusqu'à 10 semaines en tout.

Dose recommandée et ajustement de la dose

On a démontré que les deux schémas d'ENDOMETRIN (deux fois par jour [BID] et trois fois par jour [TID]), après administration à l'intérieur du vagin, sont tous deux efficaces. Il se peut toutefois que des populations précises obtiennent des avantages particuliers de la prise BID ou TID et le clinicien peut ajuster le traitement à la patiente. Pour les patientes âgées de moins de 35 ans et les patientes possédant une réserve ovarienne suffisante, la dose d'ENDOMETRIN BID serait la dose préférée. Pour les patientes âgées de 35 ans et plus et celles dont la réserve ovarienne est réduite, la prise TID serait le schéma préféré. On peut mesurer les taux de progestérone sériques 7 jours après la fécondation et les utiliser pour guider le traitement.

Dose manquée

Si une patiente manque une dose, on doit lui indiquer de prendre cette dose aussitôt qu'elle le remarque. On doit également indiquer à la patiente de **ne pas** dépasser sa dose quotidienne et de **ne pas** doubler sa dose.

Administration

On doit également indiquer aux patientes de **ne pas** utiliser d'autres produits intravaginaux en même temps qu'ENDOMETRIN et de suivre les étapes suivantes.

1. Déballer l'applicateur.
2. Placer un comprimé dans l'espace prévu à l'extrémité de l'applicateur. Le comprimé doit bien s'encaster et ne pas tomber.
3. En position debout, assise ou couchée sur le dos avec les genoux pliés, placer délicatement la partie mince de l'applicateur bien au fond du vagin.
4. Pousser le piston pour libérer le comprimé.
5. Retirer l'applicateur et le jeter aux ordures.

SURDOSAGE

Des doses élevées de progestérone peuvent causer de la somnolence.

Le traitement du surdosage nécessite l'arrêt de l'administration d'ENDOMETRIN et l'institution de traitements appropriés visant à traiter les symptômes et à soutenir la patiente.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La progestérone est un stéroïde d'origine naturelle qui est sécrété par l'ovaire, le placenta et les glandes surrénales. En présence d'une quantité suffisante d'œstrogènes, la progestérone transforme un endomètre en prolifération en un endomètre sécrétoire. La progestérone est nécessaire à l'augmentation de la réceptivité de l'endomètre pour l'implantation d'un embryon. Une fois l'embryon implanté, la progestérone sert à soutenir la grossesse.

Pharmacocinétique

On a effectué une étude pharmacocinétique pour évaluer les propriétés des 2 posologies d'ENDOMETRIN : 100 mg BID et 100 mg TID. Le tableau 2 résume les résultats des paramètres pharmacocinétiques.

Tableau 2 : Paramètres de pharmacocinétique de la progestérone sérique moyenne (\pm Écart-type)

Paramètre pharmacocinétique (unité)	ENDOMETRIN 100 mg deux fois par jour (N = 6)	ENDOMETRIN 100 mg trois fois par jour (N = 6)
Dose unique		
C _{max} (nmol/L)	54,06 \pm 20,67	62,96 \pm 22,89
T _{max} (h)	24,0 \pm 0,0	17,3 \pm 7,4
ASC ₀₋₂₄ (nmol·h/L)	690,06 \pm 359,18	903,12 \pm 454,74
Jour 5 de la prise de doses multiples		
C _{max} (nmol/L)	58,83 \pm 17,49	76,64 \pm 17,80
T _{max} (h)	18,0 \pm 9,4	18,0 \pm 9,4
C _{min} (nmol/L)	28,30 \pm 14,31	34,66 \pm 21,30
C _{moy} (nmol/L)	44,52 \pm 15,26	50,56 \pm 13,64
ASC ₀₋₂₄ (nmol·h/L)	1 039,86 \pm 403,86	1 386 \pm 337,08

C_{\max} = Concentration maximale de progestérone sérique.

T_{\max} = Temps avant d'atteindre la concentration maximale de progestérone.

C_{moy} = Concentration moyenne de progestérone sérique.

ASC_{0-24} = Aire sous la courbe de la concentration de médicament versus la courbe du temps de 0 à 24 heures après la prise de la dose.

C_{\min} = Concentration minimale de progestérone sérique.

Absorption :

Les concentrations sériques de progestérone ont augmenté après l'administration du comprimé vaginal ENDOMETRIN chez 12 femmes préménopausées en bonne santé. Après une dose unique, la C_{\max} moyenne a été de $54,06 \pm 20,67$ nmol/L dans le groupe devant recevoir ENDOMETRIN deux fois par jour et de $62,96 \pm 22,89$ nmol/L dans le groupe devant recevoir ENDOMETRIN trois fois par jour. Après avoir reçu de multiples doses, les concentrations à l'équilibre dynamique ont été atteintes environ un jour après le début du traitement avec ENDOMETRIN. Les deux posologies d'ENDOMETRIN ont permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes de progestérone supérieures à 31,45 nmol/L au jour 5.

Distribution :

La progestérone est fixée aux protéines sériques dans une proportion d'approximativement 96 % à 99 %; les protéines privilégiées sont l'albumine sérique et la globuline porteuse des corticostéroïdes.

Métabolisme :

La progestérone est surtout métabolisée par le foie, en grande partie en pregnandiols et en prégnénolones. Les pregnandiols et les prégnénolones sont conjugués dans le foie en métabolites glucoronides et sulfates. Les métabolites de la progestérone qui sont excrétés dans la bile peuvent être déconjugués et métabolisés davantage dans les intestins par réduction, déshydroxylation et épimérisation.

Excrétion :

La progestérone est éliminée par les voies rénales et biliaires. Après une ingestion de progestérone marquée, 50 à 60 % de l'excrétion des métabolites se produit par les reins et environ 10 % se produit par la bile et les selles. La récupération du produit marqué représente, dans l'ensemble, 70 % de la dose administrée. Une petite proportion seulement de progestérone inchangée est excrétée dans la bile.

CONSERVATION ET STABILITÉ

ENDOMETRIN(progestérone) est disponible sous forme de comprimés vaginaux effervescents à 100 mg et emballés de façon individuelle dans un sachet de papier métallique scellé. Conservez ENDOMETRIN entre 20 et 25 °C. Les limites permises sont de 15 à 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés vaginaux effervescents d'ENDOMETRIN (progestérone) contiennent de la progestérone micronisée. Chaque comprimé vaginal effervescent d'ENDOMETRIN libère 100 mg de progestérone dans une base contenant du lactose monohydraté, du polyvinylpyrrolidone, de l'acide adipique, du bicarbonate de sodium, du lauryl sulfate de sodium, du stéarate de magnésium, de l'amidon prégélatinisé et le dioxyde de silicone colloïdal.

Chaque comprimé vaginal effervescent d'ENDOMETRIN est de couleur blanc à blanc cassé, de forme oblongue, marqué en creux « FPI » sur un côté et « 100 » sur l'autre. ENDOMETRIN est distribué avec des applicateurs vaginaux de polyéthylène. ENDOMETRIN est disponible sous forme de comprimés vaginaux effervescents à 100 mg emballés individuellement dans un sachet de papier métallique scellé.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

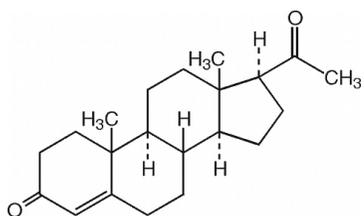
Nom scientifique : progestérone, USP

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

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

Poids moléculaire : 314,5

Formule structurelle :



$C_{21}H_{30}O_2$

Propriétés physicochimiques :

La progestérone existe en deux formes polymorphiques. Le point de fusion de la forme utilisée dans ENDOMETRIN, la forme alpha, est situé entre 127 et 131 °C.

Solubilité aqueuse : < 1 mg/mL (insoluble) à 20 °C dans l'eau

pKa : 18-22

ÉTUDES CLINIQUES

Supplémentation lutéale au cours d'études faisant appel à la fécondation in vitro

Une étude ouverte randomisée et contrôlée de façon active a évalué l'efficacité d'un traitement de 10 semaines utilisant deux posologies quotidiennes différentes d'ENDOMETRIN (100 mg deux fois par jour et 100 mg trois fois par jour) et celle d'un traitement avec un gel de progestérone 90 mg appliqué de façon intravaginale une fois par jour comme soutien pour l'implantation et la grossesse précoce chez des femmes infertiles participant à un programme de procréation médicalement assistée. Le nombre de grossesses en progression, définies comme la présence d'au moins un battement cardiaque fœtal enregistré à l'échographie 6 semaines après le transfert d'embryon, était le résultat évalué. L'étude a randomisé 808 femmes infertiles au traitement avec ENDOMETRIN (74,9 % caucasiennes, 10,3 % hispaniques, 5,4 % afro-américaines, 5 % asiatiques, et 4,6 % autres) âgées de 19 à 42 ans (âge moyen de 33 ans) qui possédaient un indice de masse corporelle inférieur à 34 kg/m² à l'épreuve de sélection.

Le nombre de grossesses en progression pour les sujets traités par les deux posologies d'ENDOMETRIN a été non inférieur (les limites inférieures de l'intervalle de confiance de 95 % de la différence entre ENDOMETRIN et le comparateur actif ont exclu une différence supérieure à 10 %) au taux de grossesse en progression des sujets traités avec le comparateur actif. Le tableau 3 montre les résultats de cette étude.

Tableau 3 : Taux de grossesses en progression* chez les patientes qui ont reçu ENDOMETRIN pour la supplémentation lutéale et la grossesse précoce alors qu'elles participaient à un programme de fécondation in vitro.

	ENDOMETRIN 100 mg deux fois par jour	ENDOMETRIN 100 mg trois fois par jour	Gel de progestérone 90 mg une fois par jour
Nombre de sujets	404	404	403
Nombre de grossesses en progression : n (%)	156 (39 %)	171 (42 %)	170 (42 %)
Intervalle de confiance à 95 % du taux de grossesse	[33,8 – 43,6]	[37,5 – 47,3]	[37,3 – 47,2]
Différence de pourcentage du taux de grossesse entre ENDOMETRIN et le comparateur	-3,6 % [-10,3 – 3,2]	0,1 % [-6,7 – 6,9]	S.O. S.O.
Intervalle de confiance à 95 % pour la différence avec le comparateur			

*La grossesse en progression est définie comme la présence d'au moins un battement cardiaque enregistré à l'échographie à 6 semaines après le transfert d'embryon.

Les patientes qui ont participé à l'étude ont été stratifiées à la randomisation selon leur âge et leur réserve ovarienne (telle que mesurée par les niveaux de FSH sérique). Le tableau 4 montre les taux de grossesses en progression pour ces sous-groupes.

Tableau 4 : Taux de grossesses en progression chez des sous-groupes (définis selon l'âge et la réserve ovarienne) qui ont reçu ENDOMETRIN pour une supplémentation lutéale et la grossesse précoce alors qu'elles participaient à un programme de fécondation in vitro.

	ENDOMETRIN 100 mg deux fois par jour	ENDOMETRIN 100 mg trois fois par jour	Gel de progestérone 90 mg une fois par jour
Âge des sujets < 35 ans (N)	247	247	243
Nombre de grossesses en progression : n (%)	111 (45 %)	117 (47 %)	108 (44 %)
Différence du pourcentage du taux de grossesse entre les groupes recevant ENDOMETRIN et le comparateur	0,5 %	2,9 %	S.O.
Intervalle de confiance à 95 % pour la différence avec le comparateur	[-8,3 – 9,3]	[-5,9 – 11,7]	S.O.
Nombre de sujets âgés de 35 à 42 ans (N)	157	157	160
Nombre de grossesses en progression : n (%)	45 (28 %)	54 (34 %)	62 (38 %)
Différence du pourcentage du taux de grossesse entre les groupes recevant ENDOMETRIN et le comparateur	-10,1 %	-4,4 %	S.O.
Intervalle de confiance à 95 % pour la différence avec le comparateur	[-20,3 – 0,3]	[-14,9 – 6,3]	S.O.
Nombre de sujets dont la FSH < 10 UI/L (N)	350	347	350
Nombre de grossesses en progression : n (%)	140 (40 %)	150 (43 %)	147 (42 %)
Différence du pourcentage du taux de grossesse entre les groupes recevant ENDOMETRIN et le comparateur	-2,0 %	1,2 %	S.O.
Intervalle de confiance à 95 % pour la différence avec le comparateur	[-9,3 – 5,3]	[-6,1 – 8,5]	S.O.
Nombre de sujets dont la FSH est située entre 10 et 15 UI/L (N)	46	51	49
Nombre de grossesses en progression : n (%)	16 (35 %)	20 (39 %)	23 (47 %)
Différence du pourcentage du taux de grossesse entre les groupes recevant ENDOMETRIN et le comparateur	-12,2 %	-7,7 %	S.O.
Intervalle de confiance à 95 % pour la différence avec le comparateur	[-31,0 – 7,7]	[-26,6 – 11,6]	S.O.

Chez les sujets de moins de 35 ans ou chez les femmes dont les niveaux de FSH étaient inférieurs à 10 UI/L, les résultats relatifs aux taux de grossesses en progression ont été non inférieurs aux résultats du comparateur pour les deux posologies. Chez les femmes âgées de 35 ans et plus et celles dont les niveaux de FSH se trouvaient entre 10 et 15 UI, les résultats relatifs au taux de grossesse en progression n'ont pas atteint les critères de non-infériorité pour les deux posologies d'ENDOMETRIN.

Les femmes qui sont devenues enceintes ont reçu le médicament à l'étude pour une durée totale de 10 semaines. Les patientes dont l'indice de masse corporelle était supérieur à 34 kg/m² n'ont pas été étudiées. L'efficacité d'ENDOMETRIN pour ce groupe de patientes n'a pas été établie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie clinique

Lorsqu'elle est administrée de façon intravaginale, il se peut que la progestérone subisse un effet de passage utérin, comme l'indique la présence de concentrations plus élevées de progestérone dans le tissu utérin après l'administration intravaginale, comparativement à ce qui est constaté après une administration intramusculaire (IM).

Dans le sang, la progestérone est grandement (95 à 98 %) fixée aux protéines plasmatiques. Les 3 principales protéines de fixation de la progestérone du plasma sont l'albumine, la globuline porteuse du cortisol et la globuline porteuse des hormones sexuelles; l'albumine est la principale d'entre elles. La progestérone est surtout métabolisée par des processus de réduction. Elle est métabolisée dans le foie en pregnandiol et conjuguée à de l'acide glucoronique. Environ 50 à 60 % de l'excrétion des métabolites se produit par l'intermédiaire des reins et la bile renferme une quantité supplémentaire correspondant à 10 %. Les métabolites de la progestérone excrétés par la bile peuvent subir un recyclage entéro-hépatique ou être excrétés dans les selles.

Comme la progestérone est principalement métabolisée par un processus de réduction, les processus d'hydroxylation et ainsi le rôle possible des isoformes CYP, qui catalysent les biotransformations oxydatives, ne jouent qu'un rôle mineur. On n'a pas identifié d'interactions médicamenteuses avec d'autres produits intravaginaux contenant de la progestérone. Il n'y a pas de données indiquant que le traitement avec de la progestérone, en particulier lorsqu'il est administré par voie intravaginale, ait une influence clinique importante sur le métabolisme des autres médicaments administrés de façon concomitante. On ne s'attend pas à ce que d'autres médicaments administrés de façon concomitante avec ENDOMETRIN aient une influence clinique importante sur le métabolisme d'ENDOMETRIN.

Pharmacocinétique

On a évalué la pharmacocinétique d'ENDOMETRIN chez 18 femmes préménopausées âgées entre 18 et 40 ans dont l'utérus était intact et qui étaient menstruées de façon cyclique. Les patientes ont été randomisées pour recevoir ENDOMETRIN à 100 mg BID, ENDOMETRIN à 100 mg TID, ou un gel de progestérone à 8 % (90 mg QD). Les concentrations sériques de progestérones ont rapidement augmenté après l'administration des comprimés vaginaux d'ENDOMETRIN. Les concentrations de progestérone se sont approchées de la concentration à l'équilibre dynamique au moment où la deuxième dose a été administrée (12 heures après la première dose) selon le schéma BID et au moment de la deuxième dose du jour 2 (32 heures après la première dose) pour ENDOMETRIN TID. Les concentrations sériques de progestérone à l'équilibre dynamique pour les deux posologies d'ENDOMETRIN ont été supérieures au niveau physiologiquement significatif de 60,42 nmol/L pour toute la période de 24 heures du jour 5 de traitement. Les deux posologies d'ENDOMETRIN ont produit des concentrations maximales plus élevées (C_{max}), des concentrations minimales plus élevées (C_{min}), et une plus grande exposition systémique (ASC_{0-24}) que 90 mg de gel de progestérone appliqué de façon intravaginale une fois par jour.

Les résultats d'une étude comparant ENDOMETRIN (50 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD, 100 mg BID, et 200 mg BID) à la progestérone IM (50 mg QD) ont indiqué que la préparation sous forme de comprimé vaginal de progestérone micronisée était rapidement absorbée et qu'elle produisait des augmentations des concentrations systémiques de progestérone. En se basant sur les concentrations sériques de progestérone, on a atteint une pharmacocinétique à l'équilibre dynamique en moins de 24 heures en utilisant les comprimés vaginaux. Avec des doses répétées, les concentrations minimales sont restées stables pendant 10 jours. Les comprimés vaginaux ont permis d'obtenir des concentrations systémiques de progestérone beaucoup plus faibles que les doses équivalentes de progestérone administrées par voie intramusculaire. Les résultats de trois études indiquent que les doses d'ENDOMETRIN à 100 mg BID ou à 100 mg TID devraient être efficaces pour développer et soutenir l'endomètre sécrétoire et pour fournir le soutien lutéal à la grossesse tout au cours du premier trimestre.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse, mutagenèse et atteinte à la fertilité

Aucune étude de toxicité non clinique n'a été effectuée pour déterminer le potentiel carcinogénique ou mutagénique d'ENDOMETRIN. L'effet d'ENDOMETRIN sur la fertilité n'a pas été évalué sur les animaux.

RÉFÉRENCES

1. Wright CV, Schieve LA, Reynolds MA, Jeng G. Assisted reproductive technology surveillance United States, 2002. *MMWR Surveil/Summ* 3 juin 2005;54(2):1-24.
2. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reprod* 2002;17(9):2287-99.
3. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994;61(6):1068-76.
4. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002;77 (2):318-23.
5. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod* 1997;12(5):1073-9.
6. Maymon R, Shulman A. Comparison on triple serum screening and pregnancy outcome in oocyte donation versus IVF pregnancies. *Human Reprod* 2001;16(4):691-5.
7. Shulman A, Frenkel Y, Dor J, Levran D, Shiff E, Maschiach S. The best donor. *Human Reprod* 1999;14(10):2493-6.
8. Levy T, Gurevitch S, Bar-Hava I, et al. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet. *Hum Reprod* 1999;14(3):606-10.
9. Lewin A, Pisov G, Turgeman R *et al.* Simplified artificial endometrial preparation, using oral estradiol and novel vaginal progesterone tablets: a prospective randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:131-136.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 2003 Assisted Reproductive Technology (ART) Report.
11. Williams CL, Stancel GM. Estrogens and Progestins. in: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds). Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9^e édition. New York, NY: McGraw-Hill;1996:1411-1439.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE À LA PATIENTE

ENDOMETRIN

Comprimés vaginaux effervescents de progestérone, 100 mg

Ce dépliant représente la Partie III de la « monographie de produit » en trois parties, publiée lors de l'approbation d'ENDOMETRIN pour la vente au Canada; il est spécifiquement conçu pour les consommateurs. Ce dépliant est un résumé; il ne contient pas tous les renseignements au sujet d'ENDOMETRIN. Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez des questions au sujet du médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation du médicament :

ENDOMETRIN est utilisé comme supplément de progestérone chez les femmes traitées pour une fécondation in vitro.

Effet du produit :

La progestérone est l'une des hormones essentielles nécessaires pour tomber et rester enceinte.

Situations pour lesquelles le médicament est à éviter :

N'utilisez pas ENDOMETRIN si :

- vous êtes allergique à la progestérone ou à tout autre ingrédient dans ENDOMETRIN
- vous êtes atteinte d'une maladie du foie grave
- vous avez ou vous avez eu des caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou dans toute autre partie du corps, ou une thrombophlébite (inflammation des veines)
- vous êtes atteinte d'un cancer du sein connu ou suspecté ou d'un cancer des voies génitales
- vous avez une porphyrie aiguë (une maladie du sang)
- vous savez que vous avez eu un avortement manqué ou une grossesse ectopique (lorsque l'ovule fécondé s'attache ailleurs que dans l'utérus)
- vous présentez des saignements vaginaux non diagnostiqués

Quel est l'ingrédient médicinal de ce médicament?

L'ingrédient médicinal est la progestérone.

Principaux ingrédients non médicinaux :

Les principaux ingrédients non médicinaux sont les suivants : le monohydrate de lactose, le polyvinylpyrrolidone, l'acide adipique, le bicarbonate de sodium, le lauryl sulfate de sodium, le stéarate de magnésium, l'amidon pré-gélatinisé et le dioxyde de silicone colloïdal.

Formes pharmaceutiques du produit :

Chaque comprimé vaginal ENDOMETRIN est de couleur blanche à blanc cassé, de forme oblongue, et porte l'inscription « FPI » sur un côté et « 100 » de l'autre. Chaque comprimé vaginal ENDOMETRIN (progestérone) à 100 mg est emballé individuellement dans un sachet en aluminium hermétique. Ces

sachets sont disponibles en cartons de 21 comprimés vaginaux et 21 applicateurs vaginaux jetables.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de commencer le traitement, votre partenaire et vous devriez être évalués par un médecin afin de déterminer les causes de l'infertilité. Avant d'utiliser ENDOMETRIN, parlez à votre médecin si l'un ou plusieurs des cas suivants s'appliquent à vous :

- antécédents de maladie des seins (par exemple, des nodules dans les seins) ou antécédents familiaux de cancer du sein ou de cancer des voies génitales
- hypertension
- maladie du cœur ou des reins
- antécédents de dépression
- migraines
- antécédents de convulsions ou d'épilepsie
- diabète
- antécédents de caillots sanguins, de crise cardiaque ou d'accident cérébrovasculaire
- saignements vaginaux inhabituels sans cause connue
- antécédents de maladie du foie ou de jaunisse
- allaitement
- rétention d'eau
- asthme
- usage de tabac

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris d'autres médicaments, même ceux que vous achetez sans ordonnance, ainsi que les produits de santé naturels. Certains médicaments peuvent interagir avec la progestérone. Il n'est pas recommandé de prendre ENDOMETRIN conjointement avec d'autres produits vaginaux (comme ceux que l'on utilise pour soigner une vaginite).

UTILISATION EXACTE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez ENDOMETRIN exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Dose habituelle :

Un comprimé inséré dans le vagin à raison de deux ou trois fois par jour.

Utilisation d'ENDOMETRIN:

1. Déballez l'applicateur.
2. Mettez un ovule dans l'espace prévu à cet effet, à l'extrémité de l'applicateur. L'ovule doit bien tenir en place et ne pas tomber.
3. Debout, assise ou couchée sur le dos, les genoux pliés, insérez doucement la partie étroite de l'applicateur profondément dans le vagin.
4. Poussez le piston pour libérer l'ovule.
5. Retirez l'applicateur et jetez-le à la poubelle.

Surdosage :

Appelez votre médecin si vous avez utilisé trop d'ENDOMETRIN, ou prenez contact avec le centre antipoison.

Omission d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose d'ENDOMETRIN, prenez-la dès que vous vous en souvenez, mais n'utilisez pas plus que votre dose quotidienne.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

L'utilisation de stéroïdes sexuels peut aussi augmenter le risque d'atteinte visuelle. Parlez à votre médecin si vous êtes âgée de 35 ans ou plus et faites usage de tabac afin d'éviter des complications. Vous devez cesser l'administration d'ENDOMETRIN et communiquer immédiatement avec votre médecin si vous ressentez de graves maux de tête soudains, si votre vision est perturbée et si vous subissez un accident cérébrovasculaire.

L'interruption soudaine de l'administration d'ENDOMETRIN peut causer de l'anxiété et des sautes d'humeur accrues, ainsi qu'un risque accru de crises convulsives. On doit cesser l'administration d'ENDOMETRIN si la dépression s'aggrave.

Les effets secondaires courants d'ENDOMETRIN comprennent les douleurs abdominales, les nausées, les ovaires enflés (syndrome d'hyperstimulation ovarienne), le gonflement abdominal, les maux de tête, les crampes utérines, les saignements vaginaux, les vomissements, les infections urinaires, la constipation et la fatigue. Un effet secondaire associé à la fécondation in vitro comprend les douleurs post-opératoires, comme les douleurs suivant la récupération de l'ovocyte (douleurs pelviennes post-opératoires).

Les effets secondaires moins fréquents comprennent l'irritation du vagin comme les démangeaisons vaginales, les sensations de brûlure au vagin, les malaises au vagin et les pertes vaginales, ainsi que l'enflure des membres.

D'autres effets secondaires signalés semblables à ceux qui sont associés à d'autres médicaments contenant de la progestérone comprennent la tension douloureuse des seins, les sautes d'humeur, l'irritabilité et la somnolence.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR RÉCURRENCE ET PRÉCAUTIONS À PRENDRE				
Symptôme / effet		Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
Courant	SHSO léger (syndrome d'hyperstimulation ovarienne) Prise de poids, gonflement abdominal Rétention d'eau abdominale Nausées Vomissements Douleurs pelviennes		✓	✓
	Douleurs pelviennes post-opératoires	✓		
	Douleurs abdominales	✓		
	Nausées	✓		
	Gonflement abdominal	✓		
	Maux de tête	✓		
	Crampes utérines	✓		
	Saignements vaginaux	✓		
	Vomissements	✓		
	Infection urinaire	✓		
	Constipation	✓		
	Fatigue	✓		
	Tension douloureuse des seins	✓		
	Sautes d'humeur	✓		
	Irritabilité	✓		
Somnolence	✓			
Moins courant	Irritation vaginale Démangeaisons génitales Sensation de brûlure au vagin Malaise vaginal Pertes	✓		
	Enflure des membres	✓		
Peu courant	SHSO grave Symptômes semblables aux symptômes ci-dessus, mais plus graves		✓	✓

Il ne s'agit pas ici d'une liste exhaustive des effets secondaires. Si vous constatez des effets inattendus en utilisant ENDOMETRIN, appelez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT L'ENTREPOSER

Conservez ENDOMETRIN à température ambiante, entre 20 et 25 °C. Températures tolérées entre 15 et 30 °C.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Pour contrôler l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par le biais du programme Canada Vigilance, collecte des informations sur les effets secondaires graves ou inattendus des médicaments. Si vous croyez présenter un effet secondaire grave ou inattendu associé à ce médicament, vous pouvez en faire part au programme Canada Vigilance.

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable présumée associée à l'utilisation de produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

Signalez-la en ligne à l'adresse

www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Appelez au numéro sans frais : 1-866-234-2345

Remplissez un formulaire de signalement de Canada Vigilance et :

- Envoyez-le par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
- par la poste à l'adresse Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance et les lignes directrices en matière de signalement des effets indésirables sont accessibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada à l'adresse

www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous souhaitez obtenir des informations concernant le traitement d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document ainsi que la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, sont disponibles auprès de Ferring Inc., au numéro 1-866-384-1314

Ce dépliant a été préparé par Ferring Inc.

Dernière révision : 6 mai 2015