

Mentions légales complètes PROGIRON 25 mg solution injectable

PROGIRON 25 mg solution injectable. Forme pharmaceutique Solution injectable, claire et incolore.

Composition Chaque flacon (1,112 ml) contient 25 mg de progestérone (concentration théorique 22,48 mg/ml). Excipients : Hydroxypropylbétadex, Eau pour préparations injectables.

Indication : Supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme adulte stérile ne pouvant pas utiliser ou tolérer les préparations vaginales.

Posologie et mode d'administration : Posologie : *Adultes* Une injection quotidienne de 25 mg à partir du jour de prélèvement des ovocytes, habituellement jusqu'à 12 semaines d'une grossesse confirmée. PROGIRON étant indiqué uniquement chez les femmes en âge de procréer, il n'y a pas de recommandations posologiques chez l'enfant et chez la personne âgée. PROGIRON est administré par injection sous-cutanée (25 mg) ou intramusculaire (25 mg).

Populations particulières Sujets âgés Aucunes données cliniques n'ont été rapportées chez les patientes au-delà de 65 ans. Patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique Aucune étude sur l'utilisation de PROGIRON n'a été conduite chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Population pédiatrique L'efficacité et la sécurité d'emploi de PROGIRON chez l'enfant de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. PROGIRON n'est pas indiqué chez l'enfant ou la personne âgée dans la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme stérile.

Mode d'administration Le traitement avec PROGIRON doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de stérilité. PROGIRON est administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Voie intramusculaire : Choisir une zone du corps appropriée (quadriceps fémoral de la cuisse droite ou gauche). Désinfecter la zone avec un coton, faire une injection profonde (l'aiguille doit former un angle de 90°). Le produit doit être injecté doucement pour éviter d'abîmer les tissus. Voie sous-cutanée Choisir une zone du corps appropriée (devant de la cuisse, bas du ventre), désinfecter la zone avec un coton, pincer fermement la peau entre ses doigts et enfoncer l'aiguille avec un angle de 45° à 90°. Le produit doit être injecté doucement pour éviter d'abîmer les tissus.

Contre-indications : PROGIRON ne doit pas être utilisé dans les cas suivants : Hypersensibilité à la progestérone ou à l'un des excipients. Saignement vaginal non diagnostiqué. Avortement manqué ou grossesse extra-utérine. Dysfonctionnement ou maladies hépatiques sévères. Cancer connu ou suspecté du sein ou de l'appareil génital. Accident tromboembolique artériel ou veineux, ou thrombophlébite sévère, en cours ou antécédents. Porphyrurie. Antécédent de jaunisse idiopathique, prurit sévère ou pemphigoïde gravidique pendant la grossesse.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : PROGIRON doit être arrêté en cas de survenue de l'une des pathologies suivantes : infarctus du myocarde, troubles cérébrovasculaires, thromboembolie artérielle ou veineuse, thrombophlébite, ou thrombose rétinienne. Des précautions doivent être prises chez les patientes présentant des troubles hépatiques légers à modérés. Les patientes ayant souffert de dépression doivent être suivies étroitement. La suspension du traitement doit être envisagée si les symptômes s'aggravent. La progestérone pouvant provoquer un certain degré de rétention d'eau, les pathologies qui pourraient être affectées par ce phénomène (par ex. l'épilepsie, la migraine, l'asthme, les troubles cardiaques ou rénaux) nécessitent une surveillance étroite. Une diminution de la sensibilité à l'insuline et par conséquent de la tolérance au glucose a été observée chez un petit nombre de patientes prenant des associations estroprogestatives. Le mécanisme de cette diminution n'est pas connu. Pour cette raison, les patientes diabétiques doivent être étroitement surveillées au cours d'un traitement progestatif (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'utilisation de stéroïdes sexuels peut également accroître le risque de lésions vasculaires au niveau de la rétine. Pour prévenir ces complications, la prudence est recommandée chez les patientes de plus de 35 ans, les fumeuses et chez celles ayant des facteurs de risque d'athérosclérose. L'utilisation doit être arrêtée en cas d'accidents ischémiques transitoires, d'apparition brutale de céphalées sévères ou de troubles de la vision liés à un œdème papillaire ou une hémorragie de la rétine. Un arrêt brutal de la prise de progestérone peut entraîner anxiété, humeur maussade, et une sensibilité accrue aux crises d'épilepsie. Avant de commencer un traitement avec PROGIRON, les causes de l'infertilité ou des complications survenant pendant la grossesse doivent

avoir été évaluées par un médecin pour la patiente et son partenaire. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Certains médicaments connus pour leur effet inducteur du cytochrome P450-3A4 hépatique (par ex. rifampicine, carbamazépine, griséofulvine, phénobarbital, phénytoïne ou millepertuis (*Hypericum perforatum*, produit à base de plantes) peuvent augmenter l'élimination de la progestérone et ainsi diminuer sa biodisponibilité. Par opposition, le kétoconazole et d'autres inhibiteurs du cytochrome P450-3A4 peuvent diminuer l'élimination de la progestérone et ainsi augmenter sa biodisponibilité. La progestérone pouvant perturber le contrôle du diabète, un ajustement de la posologie du traitement antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les progestatifs peuvent inhiber le métabolisme de la ciclosporine, entraînant une élévation des concentrations plasmatiques de la ciclosporine et un risque de toxicité. L'effet de produits injectables concomitants sur l'exposition à la progestérone par PROGIRON n'a pas été évalué. L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments n'est pas recommandée. **Fertilité, Grossesse et allaitement** : Grossesse : PROGIRON est indiqué dans la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme stérile. Il existe des données limitées et non concluantes sur le risque d'anomalies congénitales, incluant les anomalies génitales chez les enfants de sexe masculin ou féminin suite à une exposition intra-utérine pendant la grossesse. Les taux d'anomalies congénitales, avortements spontanés et grossesses extra-utérines observés pendant l'étude clinique ont été comparables au taux d'évènements attendus dans la population générale, cependant l'exposition totale était trop faible pour que l'on puisse en tirer des conclusions. Allaitement : La progestérone est excrétée dans le lait maternel et PROGIRON ne doit pas être administré pendant l'allaitement. Fertilité : PROGIRON est indiqué dans le traitement de certaines formes de stérilité (voir rubrique Indications thérapeutiques). **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : PROGIRON a un effet mineur ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La progestérone peut causer des somnolences et/ou des vertiges ; de ce fait, la prudence est recommandée aux conducteurs ou utilisateurs de machines. **Effets indésirables** : Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques conduites avec PROGIRON sont des réactions au site d'administration, troubles vulvo-vaginaux et au niveau des seins. Les données ci-après classent les principaux effets indésirables chez les femmes traitées par PROGIRON dans l'étude clinique pivot. Les données sont présentées par classe des systèmes d'organe (MedDRA) et fréquence. Affections psychiatriques : *Peu fréquent (de $\geq 1/1000$ à $< 1/100$)* : Changements d'humeur. Affections du système nerveux : *Fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$)* : Céphalées. *Peu fréquent* : Vertiges, Somnolence. Affections gastro-intestinales : *Fréquent* : Distension abdominale ; Douleurs abdominales ; Nausées ; Vomissements ; Constipation. *Peu fréquent* : Troubles gastro-intestinaux. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *Peu fréquent* : Prurit ; Eruption cutanée. Affections des organes de reproduction et du sein : *Très fréquent ($\geq 1/10$)* : Spasme utérin ; Hémorragie vaginale. *Fréquent* : Tensions mammaires ; Douleurs mammaires ; Perte vaginale ; Prurit vulvo-vaginal ; Gêne vulvo-vaginale ; Inflammation vulvo-vaginale ; Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). *Peu fréquent* : Troubles mammaires. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : *Très fréquent* : Réaction locale au point d'injection (réactions locales au point d'injection telles qu'irritation, douleur, prurit et gonflement). *Fréquent* : Hématome au point d'injection ; Induration au point d'injection ; Fatigue. *Peu fréquent* : Sensation de chaleur ; Malaise ; Douleur. Effets liés à la classe : Les troubles suivants, bien que non reportés par les patientes dans les études cliniques conduites avec PROGIRON ont été décrits avec d'autres produits dans cette classe de médicaments. Affections psychiatriques : dépression. Affections du système nerveux : insomnie. Affections hépato-biliaires : jaunisse. Affections des organes de reproduction et du sein : troubles menstruels ; syndrome de type prémenstruel. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire, acné, hirsutisme, alopecie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : prise de poids, réactions anaphylactiques. **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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

Surdosage : L'administration de progestérone à une posologie trop élevée peut entraîner la somnolence. En cas de surdosage, il convient d'arrêter PROGIRON, d'initier un traitement symptomatique et une prise en charge appropriée.

Propriétés pharmacologiques : *Propriétés pharmacodynamiques* Classe pharmacothérapeutique: Système génito-urinaire et hormones sexuelles ; Progestatifs; Dérivés pregnène-4. Code ATC : G03DA04. Mécanisme d'action : La progestérone est un stéroïde naturel qui est sécrété par les ovaires, le placenta et les glandes surrénales. En présence d'une imprégnation estrogénique adéquate, la progestérone transforme l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire. La progestérone est nécessaire afin d'augmenter la réceptivité de l'endomètre pour l'implantation d'un embryon. Une fois l'embryon implanté, la progestérone agit pour maintenir la grossesse. Efficacité et sécurité clinique Les taux de grossesse en cours après 10 semaines de supplémentation de la phase lutéale avec PROGIRON, à raison de 25 mg/jour (N= 318) chez des patientes ayant bénéficié d'un transfert d'embryon dans une étude en phase III, étaient de 29,25% (95% CI: 24,25 – 34,25). Population pédiatrique : L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec PROGIRON dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Propriétés pharmacocinétiques : Absorption Les concentrations sériques de progestérone ont augmenté suite une administration par voie sous-cutanée (s.c) de 25 mg de PROGIRON à 12 femmes post-ménopausées en bonne santé. Une heure après l'administration d'une seule dose sous-cutanée, la Cmax moyenne était de $50,7 \pm 16,3$ ng / ml. La concentration sérique de progestérone a diminué de façon mono-exponentielle, et après douze heures suivant l'administration, la concentration moyenne était de $6,6 \pm 1,6$ ng / ml. La concentration sérique minimale, $1,4 \pm 0,5$ ng / ml, a été atteinte à la 96ème heure. L'analyse pharmacocinétique a démontré la linéarité des trois doses sous-cutanées testées (25 mg, 50 mg et 100 mg). Après administration répétée de 25 mg par jour par voie sous-cutanée, les concentrations de l'état d'équilibre ont été atteintes en 2 jours de traitement environ avec PROGIRON. La concentration sérique minimale de $4,8 \pm 1,1$ ng/ml a été observée avec une ASC de $346,9 \pm 41,9$ ng*h/mL au 11ème jour. Distribution Chez l'homme, 96-99% de la progestérone est lié aux protéines sériques comme l'albumine (50-54%) ou la corticostéroïde binding globulin (CBG) (43-48%), et le reste est libre dans le plasma. En raison de sa liposolubilité, la progestérone passe de la circulation sanguine vers les cellules cibles par diffusion passive. Biotransformation La progestérone est principalement métabolisée par le foie et en grande partie en prégnandiols et prégnénolones. Prégnandiols et prégnénolones sont conjugués dans le foie en métabolites glucuronides et sulfates. Les métabolites de la progestérone qui sont excrétés dans la bile peuvent être dé-conjugués et ensuite métabolisés dans l'intestin par la réduction, la déshydroxylation et l'épimérisation. Élimination La progestérone est éliminée par voie rénale et biliaire.

Données de sécurité préclinique : Des lapins ont été traités avec 6,7 mg / kg / jour de PROGIRON pendant un maximum de 7 jours consécutifs par injection sous-cutanée et intra-musculaire. Aucun effet significatif du traitement par la progestérone injectable en sous-cutanée n'a été relevé lors de l'examen local, macroscopique et histopathologique. L'examen local a révélé que les animaux traités avec le véhicule et la progestérone par voie intra-musculaire pendant 7 jours avaient eu une réaction locale faible de type hématome ou une induration rouge du muscle. Une incidence plus élevée d'œdème a été observée chez les animaux traités avec de la progestérone. Ces signes ont été corrélés avec une nécrose locale des tissus et une réponse des macrophages à l'examen histopathologique. Une fibrose modérée était associée à une administration par voie intramusculaire de progestérone injectable après la période d'observation post-traitement de sept jours. Cependant, aucune des modifications histologiques observées n'était marquée ou étendue. Une étude à long terme a été effectuée en administrant PROGIRON à 1 mg / kg / jour en sous-cutanée ou à 4 mg / kg / jour en intra-musculaire. Aucun signe toxicologique clinique important n'a été enregistré et les signes mineurs observés étaient généralement similaires à ceux observés chez les animaux recevant le véhicule. L'examen histopathologique des sites d'injection après 28 jours de traitement ont identifié des changements mineurs, ceux-ci étant généralement similaires à ceux observés chez les animaux recevant le véhicule. Après la période d'observation post-traitement (14 jours), il n'y avait pas de changement lié à l'injection de PROGIRON. Il n'y a pas d'autres données précliniques pertinentes pour

le prescripteur qui s'ajoutent à celles déjà mentionnées dans d'autres sections du RCP. Cependant, il doit être gardé à l'esprit que les stéroïdes sexuels comme la progestérone peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs sensibles aux hormones. La progestérone présente un risque environnemental pour les milieux aquatiques, plus particulièrement pour les poissons.

Incompatibilités Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

Durée de conservation 2 ans. Après ouverture, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toute solution restante doit être jetée.

Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas +25°C. Ne pas réfrigérer ni congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur. Flacon en verre incolore de type I, muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle), serti d'une capsule aluminium et d'un capuchon 'flip-off'. Boite de 7 flacons.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation La solution est à usage unique. Les injections intramusculaires sont réalisées par un médecin spécialiste. La solution ne doit pas être administrée si elle n'est pas claire et incolore. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

AMM PROGIRON 25 mg solution injectable : 34009 276 439 7 2 Boite de 7 flacons. **Non Remb Séc Soc. Liste I. Médicament soumis à prescription médicale.** Laboratoires Genevrier – 280 rue de Goa – ZI Les Trois Moulins – Parc de Sophia Antipolis – 06600 Antibes – Tel 04 92 91 15 60 – Fax 04 92 91 15 30 – www.laboratoires-genevrier.com

MLC- PROGIRONAoût 2020 [18.04.2018] Ed 01