
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Proluton 250 mg/ml, soluzione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 17 α -idrossiprogesterone caproato, 250 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (oleosa) a rilascio prolungato per uso intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Proluton è indicato nei casi in cui sia necessario istituire una terapia sostitutiva: aborto abituale e minaccia d'aborto, amenorrea primaria e secondaria, infertilità da insufficienza luteinica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Come usare Proluton

Proluton deve essere sempre iniettato in profondità nel muscolo, preferibilmente nel gluteo, in alternativa nella parte superiore del braccio. L'iniezione deve essere fatta molto lentamente (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). E' consigliabile applicare un cerotto sopra il sito d'iniezione per prevenire il reflusso della soluzione di Proluton.

Aborto

In accordo con le attuali conoscenze scientifiche, la terapia deve essere effettuata all'inizio della gravidanza solo se assolutamente necessaria. Questo è valido anche quando Proluton viene somministrato per il mantenimento della gravidanza. Di conseguenza, Proluton deve essere prescritto solo se il desiderio di un figlio è pressante, principalmente in presenza di insufficienza del corpo luteo o in caso di aborto abituale.

Proluton è indicato sia per la profilassi sia per il trattamento dell'aborto perché compensa la carenza ormonale, induce quiescenza dell'utero e stimola la crescita di un utero ipoplastico.

Il trattamento prolungato con un adeguato dosaggio di Proluton è necessario per raggiungere questo obiettivo e mantenere la gravidanza.

A seguito dell'azione esplicata da Proluton sul miometrio potrebbe verificarsi ritenzione di un embrione già morto. In caso di terapia protratta, è quindi necessario controllare che la gravidanza prosegua con esami appropriati e test immunologici.

Aborto abituale

Non appena sia stata confermata la diagnosi di gravidanza, si inietteranno per via intramuscolare 250-500 mg di Proluton ad intervalli settimanali durante i primi mesi di gravidanza. L'ulteriore prosecuzione del trattamento con proluton sarà decisa in rapporto ai singoli casi clinici.

Minaccia d'aborto

Il trattamento va iniziato immediatamente iniettando 500 mg di Proluton 2-3 volte alla settimana, con contemporaneo riposo a letto, fino all'arresto dell'emorragia. Successivamente 250 mg di Proluton 2 volte alla settimana fino alla scomparsa dei disturbi e dell'emorragia anche dopo la ripresa di una vita normale. L'ulteriore prosecuzione del trattamento con Proluton sarà decisa in rapporto ai singoli casi.

In caso di aborto inevitabile, 8-14 giorni dopo la revisione della cavità uterina può manifestarsi un'emorragia da privazione. Essa non richiede alcun trattamento particolare.

Amenorrea primaria e secondaria

In caso di amenorrea secondaria si dovrà iniziare il trattamento ormonale solo dopo aver escluso la gravidanza.

Prima di iniziare il trattamento dell'amenorrea primaria o secondaria, deve essere esclusa la presenza di un tumore ipofisario prolattino-secrente. E' possibile infatti che eventuali macroadenomi esposti ad elevate dosi di estrogeni per periodi di tempo prolungati possano aumentare di dimensioni.

Prima di iniziare il trattamento con Proluton si deve eseguire un pretrattamento dell'endometrio con un estrogeno (per esempio per 14 giorni). Quindi si inizia il trattamento con 250 mg di Proluton iniettato per via intramuscolare.

Nelle pazienti nelle quali si è raggiunta una sufficiente produzione endogena di estrogeni, si può provare a sospendere il trattamento con estrogeni e ad indurre un'emorragia ciclica somministrando 250 mg di Proluton per via intramuscolare tra il 18° e il 20° giorno del ciclo.

Precauzioni indispensabili

Nel caso in cui non si desideri una gravidanza dovranno essere impiegati a scopo contraccettivo altri metodi non ormonali (con esclusione del metodo di Ogino-Knaus e di quello della temperatura basale). Se durante il trattamento non comparisse l'emorragia da privazione ad intervalli regolari di circa 28 giorni, si dovrà prendere in considerazione, nonostante l'adozione di misure protettive, l'eventualità di una gravidanza. In questo caso si dovrà sospendere il trattamento finchè una diagnosi differenziale non abbia escluso la gravidanza. Se al contrario, si desidera un figlio e la gravidanza si è instaurata, si proseguirà il trattamento con Proluton solo se vi sono motivi per temere una minaccia d'aborto.

Infertilità da insufficienza luteinica

In presenza di una fase luteinica accorciata, caratterizzata da un aumento di breve durata della temperatura basale nella seconda metà del ciclo, la trasformazione dell'endometrio è incompleta. Con la somministrazione di Proluton, l'endometrio acquista caratteristiche secretorie e aumenta la probabilità di annidamento.

Tre giorni dopo l'innalzamento della temperatura basale, iniettare 250 mg di Proluton. Poichè, in genere, è presente contemporaneamente un certo deficit estrogenico, si consiglia di pretrattare l'endometrio con un estrogeno (per esempio 14 giorni) prima di iniziare il trattamento con Proluton. Con questo trattamento si ottiene una fisiologica trasformazione dell'endometrio.

4.3 Controindicazioni

Proluton non deve essere usato in presenza di qualsiasi condizione elencata di seguito, ricavata anche da informazioni su altri prodotti a base di solo progesterone. Se qualsiasi condizione si presenta durante l'uso di Proluton, l'uso della preparazione deve essere interrotto immediatamente:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- disturbi tromboembolici venosi in atto o pregressi;
- patologie arteriose e cardiovascolari in atto o pregresse (per esempio infarto del miocardio, ictus, cardiopatia ischemica);
- diabete mellito con interessamento vascolare;
- grave malattia epatica in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati nella norma;
- tumori epatici pregressi o in atto (benigni o maligni);
- tumori agli organi sessuali ormono-dipendenti accertati o presunti;
- carcinoma mammario sospetto o accertato;
- sanguinamento vaginale di natura non accertata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se una delle condizioni/fattori di rischio citati sotto si presenta o peggiora, deve essere eseguita un'analisi individuale del rapporto rischio/beneficio prima di iniziare o continuare il trattamento con Proluton.

- **Disturbi circolatori**

Dai risultati di studi epidemiologici si è concluso che l'uso di inibitori dell'ovulazione contenenti estrogeno/progestinico, può aumentare l'incidenza di malattie tromboemboliche. Quindi, bisogna tenere conto della possibilità di un aumentato rischio di queste patologie in particolare in presenza di malattie tromboemboliche nell'anamnesi.

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per il tromboembolismo venoso (TEV) includono un'anamnesi personale o familiare positiva (presenza di TEV in un fratello/sorella o un genitore in età relativamente precoce), età, obesità, immobilizzazione prolungata, importanti interventi chirurgici o un importante trauma.

Si deve tenere in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolismo durante il puerperio.

Il trattamento deve essere interrotto immediatamente in presenza di sintomi accertati o presunti di evento trombotico a livello arterioso o venoso.

- **Tumori**

Nelle donne che assumono sostanze ormonali, come quella contenuta in Proluton, sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali che hanno messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume Proluton dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nel porre diagnosi deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

- **Altre condizioni**

Nei soggetti diabetici è necessaria una particolare attenzione da parte del medico.

Occasionalmente può comparire cloasma, in particolare in donne con una storia di cloasma gravidico. Donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso di Proluton.

Si raccomanda di tenere sotto attenta osservazione le pazienti con anamnesi di depressione psichica, interrompendo la somministrazione del farmaco qualora la depressione si ripresenti in forma grave.

- **Esame medico**

Prima di iniziare o di riprendere l'uso di Proluton, è necessario eseguire un esame fisico e ginecologico completo, alla luce delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e delle avvertenze (vedere paragrafo 4.4), e deve essere ripetuto durante l'uso di Proluton. La frequenza e il tipo dei controlli devono essere adattati alla singola paziente, ma devono generalmente includere speciale riferimento alla pressione sanguigna, al seno, all'addome e agli organi pelvici e devono includere il Pap-test. La gravidanza deve essere esclusa nelle appropriate indicazioni.

Quale conseguenza dell'azione rilassante esplicata dal Proluton sul miometrio potrebbe verificarsi ritenzione di un embrione già morto. Nel caso che la terapia venga protratta per lungo tempo si rende pertanto necessario accertare la persistenza o meno di uno stato gravidico mediante adeguati controlli e tests di gravidanza.

Come tutte le soluzioni oleose, Proluton deve essere iniettato intramuscolo. Un'eventuale iniezione intravasale potrebbe dar luogo ad embolia oleosa.

Occorre porre attenzione se durante il trattamento compaiono sintomi di perdita parziale o totale della vista o diplopia ed interrompere il trattamento stesso ove si accertino edema papillare o lesioni dei vasi della retina.

Cautele devono essere adottate nei pazienti con epilessia, asma ed insufficienza cardiaca o renale e nei diabetici poichè gli ormoni progestinici possono determinare od aggravare stati di ritenzione idrica e ridurre la tolleranza al glucosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

L'interazione con altri farmaci che determina un aumento della velocità di filtrazione renale degli ormoni sessuali può ridurre l'efficacia terapeutica. E' stata stabilita interazione con numerosi farmaci che inducono gli enzimi epatici (tra cui fenitoina, barbiturici, fenilbutazone, primidone, carbamazepina, idantoinici, rifampicina, oxcarbamazepina, Hypericum perforatum e rifabutina); si presume l'interazione anche con griseofulvina.

Gli steroidi sessuali possono interferire con il metabolismo di altri farmaci, con conseguente alterazione delle concentrazioni nel plasma e nei tessuti (ad esempio la ciclosporina).

E' inoltre possibile che il fabbisogno di antidiabetici orali o di insulina sia accresciuto o ridotto.

- **Esami di laboratorio**

L'uso dei progestinici può influire sui risultati di determinati esami di laboratorio, che includono i parametri biochimici del fegato, della tiroide, delle funzioni renali e surrenali, dei livelli sierici delle proteine (trasportatrici), come la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidi/lipoproteine, i parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. I cambiamenti generalmente rimangono entro i valori normali di laboratorio.

4.6 Gravidanza e allattamento

- **Gravidanza**

La gravidanza deve essere esclusa a meno che Proluton non sia usato per il trattamento dell'aborto abituale o della minaccia d'aborto.

Studi epidemiologici hanno rilevato né un rischio aumentato di difetti alla nascita in bambini nati da donne che usano steroidi sessuali precedenti alla gravidanza, né un effetto teratogeno quando gli steroidi sessuali vengono usati inavvertitamente durante l'inizio della gravidanza.

Una possibile associazione tra la somministrazione di ormoni sessuali femminili nella prima gravidanza e il verificarsi di malformazioni è stata oggetto di discussioni negli ultimi anni. In accordo alle attuali conoscenze scientifiche, l'assunzione che ci possa essere un'associazione casuale può essere considerata infondata.

Tuttavia, deve essere chiaramente inteso che nessun farmaco, inclusi gli ormoni sessuali, possa essere dichiarato, con assoluta certezza, privo di effetti teratogeni. Questa incertezza restante è la ragione per la quale, in certe indicazioni, bisogna escludere la gravidanza prima di iniziare la terapia con ormoni sessuali.

- **Allattamento**

La funzione ciclica è assente di solito durante l'allattamento, particolarmente durante un breve periodo di allattamento.

Poiché questa è la situazione fisiologica, non c'è bisogno di usare Proluton.

Non è noto se l'idrossiprogesterone e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno.

L'uso durante l'allattamento è sconsigliato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Proluton non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più gravi associati con l'uso di preparati a base di solo progestinico sono elencati nel paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego". Oltre a questi, in donne che utilizzavano Proluton sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati, sebbene non sia stata confermata una relazione casuale.

Nella tabella sottostante sono riportati gli effetti indesiderati secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze si basano su dati ricavati dall'esperienza dopo l'immissione in commercio e dalla letteratura.

Classificazione	comune	non	raro	molto raro
-----------------	--------	-----	------	------------

per sistemi e organi	≥1/100,	comune ≥1/1000, <1/100	≥1/10000, <1/1000	<1/10000
Disturbi del sistema immunitario	reazione allergica cutanea, per esempio: eruzione cutanea, orticaria, edema			reazione anafilattoide
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	reazione nella sede di iniezione, per esempio: rossore, gonfiore, dolore			

Si è utilizzato il termine MedDRA più adeguato a descrivere una determinata reazione, nonché il suo sinonimo e le condizioni correlate.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche.

L'esperienza ha dimostrato che le reazioni a breve periodo (bisogno di tossire, tosse parossistica, difficoltà respiratoria) che si verificano in casi isolati durante o immediatamente dopo l'iniezione della soluzione oleosa possono essere evitate iniettando la soluzione molto lentamente.

A seguito dell'impiego di progestinici associati ad estrogeni è stata descritta un'incidenza statisticamente significativa di accidenti tromboembolici periferici polmonari, cerebrali, retinici e di lesioni del nervo ottico. Altre reazioni secondarie segnalate a seguito dell'uso di progestinici in associazioni diverse sono state aumento della pressione in individui predisposti, sindrome premestruale, variazioni della libido, cefalea, vertigini, fenomeni di irritazione nervosa, irsutismo, variazioni dei tests di funzionalità epatica quali ritenzione della BSF, fosfatasi alcalina, transaminasi e delle prove di emocoagulazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici.

Codice ATC: G03D.

Proluton contiene il progestinico idrossiprogesterone caproato in soluzione oleosa.

L'idrossiprogesterone caproato è un estere dell'idrossiprogesterone naturale ed esercita il tipico effetto progestinico nelle donne, comparabile al progesterone come gli effetti antigonadotropici, trasformazione secretoria dell'endometrio ed ispessimento del muco cervicale. Al contrario dell'effetto a breve durata del progesterone, l'idrossiprogesterone caproato ha un effetto di deposito progestinico. A seguito di una somministrazione intramuscolare, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 2-5 giorni. L'effetto termogenico della preparazione è debole.

La somministrazione di 250 mg di idrossiprogesterone caproato porta alla trasformazione secretoria dell'endometrio; l'effetto dura circa 10 giorni se contemporaneamente è somministrato un estrogeno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

➤ **Assorbimento**

Entro 30 giorni dopo somministrazione intramuscolare, l'idrossiprogesterone caproato è gradualmente e completamente rilasciato dal deposito. L'idrossiprogesterone caproato è completamente biodisponibile. Il composto origine raggiunge le concentrazioni massime nel siero di 17 ± 6 ng/ml entro 2-5 giorni dopo la somministrazione. Quindi, i livelli sierici di idrossiprogesterone caproato diminuiscono lentamente e il composto è eliminato dal siero entro 23-28 giorni dopo la somministrazione.

➤ **Distribuzione**

Non ci sono formazioni di depositi secondari o compartimenti profondi (ad esempio nel tessuto adiposo) nell'organismo.

➤ **Metabolismo**

L'idrossiprogesterone caproato è principalmente metabolizzato come estere dello steroide. Solo piccole aliquote di estradiolo e dei suoi metaboliti possono essere rintracciati. Il composto originario non è praticamente rintracciabile nelle urine e nelle feci, indicando un quasi completo metabolismo dell'idrossiprogesterone caproato nell'uomo.

➤ **Eliminazione**

L'idrossiprogesterone caproato e i suoi metaboliti sono escreti con la bile e con le urine in un rapporto di 8:2, rispettivamente. E' stata calcolata un'emivita di escrezione di circa 6 giorni che caratterizza il rilascio del farmaco dal deposito.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi convenzionali su animali allo scopo di chiarire tossicità a dosi ripetute, carcinogenicità o mutagenicità non sono stati condotti con Proluton o con il suo principio attivo, idrossiprogesterone caproato. Non sono stati considerati necessari per la valutazione del rischio nell'uomo. L'idrossiprogesterone caproato è un estere dell'idrossiprogesterone che ricorre fisiologicamente nel metabolismo intermedio. Quindi, se viene usato nell'uomo in accordo alla prescrizione, non sono da aspettarsi sintomi di intolleranza sistemica o effetti tumorigenici. Non è da attendersi potenziale mutagenico dovuto a Proluton.

Tuttavia, è da tenere presente che gli steroidi sessuali possono stimolare la crescita di tessuti e tumori ormono-dipendenti.

Gli studi di tossicità riproduttiva non hanno dato indicazione di un potenziale teratogeno di Proluton o di un'influenza nociva sulla capacità riproduttiva della generazione successiva. Gli studi di tollerabilità locale di Proluton non indicano che l'idrossiprogesterone caproato porti ad un aumento dell'effetto irritativo che era già causato dalla miscela del solvente da solo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzile benzoato; olio di ricino per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene una fiala di vetro scuro, classe idrolitica I sec. F.U., da 1 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 - 20156 Milano (MI)

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 005375062

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

23 dicembre 1957/1 giugno 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco