

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perlessa 104 mg sospensione iniettabile in siringa preriempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perlessa siringa preriempita monodose contenente 104 mg di medrossiprogesterone acetato (MPA) in 0,65 ml di sospensione iniettabile.

#### Eccipienti con effetto noto

Ciascuna siringa preriempita contiene:

Metilparaidrossibenzoato (E218) - 1,04 mg per 0,65 ml  
Propilparaidrossibenzoato (E216) - 0,0975 mg per 0,65 ml  
Sodio - 2,47 mg per 0,65 ml

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita

Sospensione omogenea da bianca a biancastra

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Perlessa è indicato per la contraccezione femminile a lungo termine. Ciascuna iniezione sottocutanea previene l'ovulazione e induce la contraccezione per almeno 13 settimane (+/- 1 settimana). Si deve tuttavia tenere conto del fatto che il ritorno alla fertilità (ovulazione) potrebbe essere ritardato fino a un anno (vedere paragrafo 4.4).

Poiché potrebbe manifestarsi perdita di densità minerale ossea (DMO) nelle donne di tutte le età che utilizzano Perlessa a lungo termine (vedere paragrafo 4.4), prima della somministrazione di Perlessa deve essere eseguita una valutazione del rapporto rischio/beneficio, che tenga conto anche della diminuzione di DMO che si verifica durante la gravidanza e/o l'allattamento.

È inoltre importante che la paziente sia informata della natura a lungo termine degli effetti di questo prodotto, compreso un ritorno ritardato alla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

Uso nelle adolescenti (12-18 anni di età)

Nelle adolescenti, l'uso di Perlessa è indicato solo quando altri metodi contraccettivi siano considerati inadatti o inaccettabili, a causa degli effetti a lungo termine non noti di perdita ossea associati a Perlessa durante il periodo cruciale dell'accrescimento osseo (vedere paragrafo 4.4).

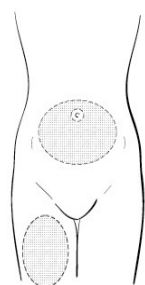
Perlessa non è stato studiato in donne di età inferiore ai 18 anni, ma sono disponibili dati per l'MPA intramuscolare in questa popolazione.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La siringa preriempita di Perlessa deve essere agitata energicamente prima dell'uso per assicurare che la dose da somministrare sia costituita da una sospensione uniforme. Il trattamento deve essere iniziato da un medico o da un operatore sanitario e deve essere somministrato come iniezione sottocutanea (SC) nella parte anteriore della coscia o nell'addome. Il medicinale deve essere iniettato lentamente fino allo svuotamento della siringa, che dovrebbe richiedere circa 5-7 secondi. Per istruzioni sulla preparazione di Perlessa prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### Fase 1: scelta e preparazione dell'area di iniezione.

Scegliere l'area di iniezione nella parte superiore della coscia o nell'addome, vedere le aree ombreggiate (figura 1). Evitare le aree con ossa superficiali e l'ombelico.

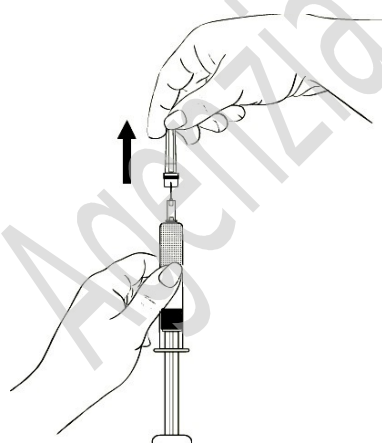


Parte superiore della coscia o addome

### Figura 1

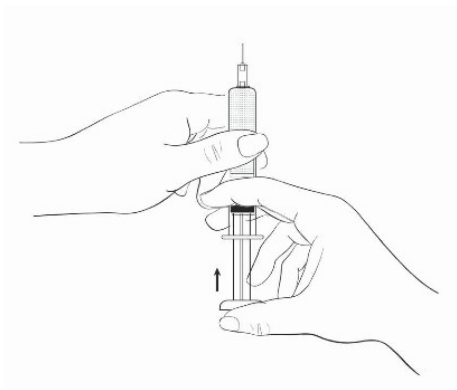
Utilizzare un tampone imbevuto d'alcool per pulire la cute nell'area scelta per l'iniezione. Lasciare asciugare la cute.

Continuando a tenere saldamente il corpo della siringa, rimuovere il cappuccio protettivo di plastica dall'ago senza ruotarlo e facendo attenzione che l'ago rimanga ben inserito nella siringa (figura 2).



### Figura 2

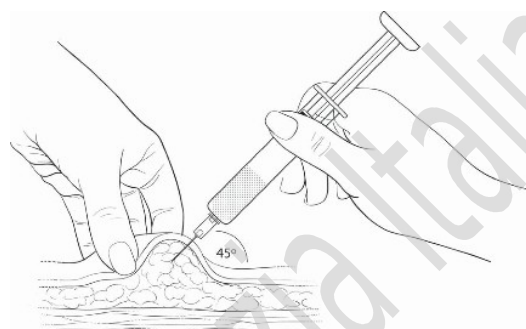
Tenendo la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, premere delicatamente lo stantuffo fino a quando il medicinale si troverà nella parte superiore della siringa. Il corpo della siringa non deve contenere aria (figura 3).



**Figura 3**

### **Fase 2: iniezione della dose.**

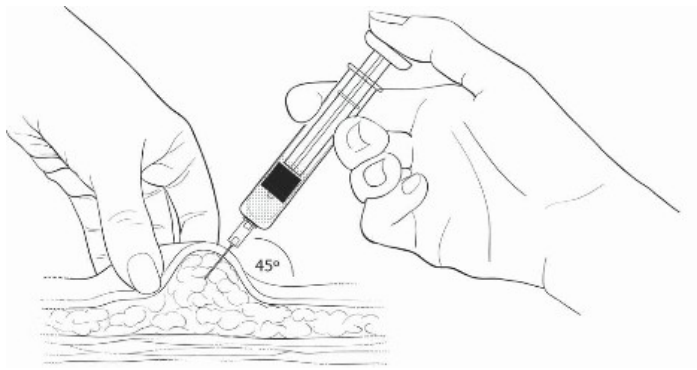
Afferrare e comprimere con delicatezza tra il pollice e l'indice una ampia area di cute nell'area scelta per l'iniezione, sollevandola dal corpo. Inserire l'ago con un angolo di 45 gradi in modo che la maggior parte dell'ago si trovi nel tessuto adiposo. L'attacco di plastica dell'ago deve quasi toccare la cute (figura 4).



**Figura 4**

**Iniettare il medicinale** lentamente fino a svuotare la siringa (figura 5).

- Questa operazione dovrebbe richiedere circa 5-7 secondi.
- È importante che venga somministrata l'intera dose di Perlessa.



### **Iniettare lentamente (5-7 secondi)**

#### **Figura 5**

Dopo aver iniettato l'intera dose, estrarre delicatamente l'ago dalla cute.

Utilizzare un dischetto di cotone pulito per premere leggermente sull'area di iniezione per qualche secondo. **NON sfregare l'area.**

#### Donne adulte

*Prima iniezione:* per indurre la copertura contraccettiva nel primo ciclo di utilizzo, deve essere somministrata un'iniezione SC di 104 mg nei primi cinque giorni di un ciclo mestruale normale. Se l'iniezione viene praticata secondo queste istruzioni, non è necessaria alcuna misura contraccettiva supplementare.

*Dosi successive:* la seconda iniezione e quelle successive devono essere somministrate a intervalli di 13 settimane e, purché l'iniezione non sia somministrata oltre i sette giorni successivi a questo periodo, non sono necessarie misure contraccettive supplementari (per esempio di barriera). Se per qualsiasi motivo l'intervallo dall'iniezione precedente è maggiore di 14 settimane (13 settimane più 7 giorni), prima di somministrare l'iniezione successiva deve essere esclusa la presenza di una gravidanza. L'efficacia di Perlessa dipende dal rispetto dello schema di somministrazione raccomandato.

*Dopo il parto:* se la paziente non allatta al seno, l'iniezione deve essere somministrata entro 5 giorni dopo il parto (per una maggiore sicurezza che non sia in corso una gravidanza). Se l'iniezione deve essere somministrata in un altro momento, deve essere esclusa una gravidanza.

Se la paziente allatta al seno, l'iniezione deve essere somministrata non prima di sei settimane dopo il parto, quando il sistema enzimatico del neonato è più sviluppato (vedere paragrafo 4.6).

Vi è evidenza che le donne a cui viene prescritto Perlessa nell'immediato post-partum possono manifestare sanguinamento prolungato e abbondante. Per questo motivo, il farmaco deve essere usato con cautela durante il puerperio. Le donne che prendono in considerazione l'uso del prodotto immediatamente dopo il parto o l'interruzione della gravidanza devono essere informate che il rischio di sanguinamento abbondante o prolungato potrebbe aumentare. Si ricorda ai medici che la paziente che non allatta al seno può presentare l'ovulazione già alla quarta settimana dopo il parto.

*Passaggio da altri metodi di contraccezione:* nel passaggio da altri metodi di contraccezione, Perlessa deve essere somministrato in un modo che assicuri la copertura contraccettiva continua in base al meccanismo d'azione di entrambi i metodi (per esempio le pazienti che passano da contraccettivi orali devono ricevere la prima iniezione di Perlessa entro 7 giorni dall'ultima pillola attiva).

*Compromissione epatica:* l'effetto della malattia epatica sulla farmacocinetica di Perlessa non è noto. Poiché Perlessa viene eliminato prevalentemente per via epatica, potrebbe essere scarsamente metabolizzato nelle pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

*Compromissione renale:* l'effetto della malattia renale sulla farmacocinetica di Perlessa non è noto. Non dovrebbe essere necessario nessun aggiustamento del dosaggio nelle donne con insufficienza renale, poiché Perlessa viene eliminato quasi esclusivamente mediante metabolismo epatico.

#### Popolazione pediatrica

Perlessa non è indicato prima del menarca (vedere paragrafo 4.1). Sono disponibili dati relativi alla somministrazione IM di MPA a donne adolescenti (12-18 anni di età) (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5.1). Fatta eccezione per le preoccupazioni relative alla perdita di DMO, si prevede che la sicurezza e l'efficacia di Perlessa siano identiche per le adolescenti dopo il menarca e le donne adulte.

### **4.3 Controindicazioni**

Il medrossiprogesterone acetato è controindicato

- nelle pazienti con ipersensibilità nota all'MPA o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- in caso di gravidanza accertata o sospetta.
- in donne con neoplasia accertata o sospetta della mammella o degli organi genitali.
- in pazienti con sanguinamento vaginale non diagnosticato.
- in pazienti con grave compromissione epatica.
- in pazienti con malattia metabolica delle ossa.
- in pazienti con malattia tromboembolica in fase attiva e in pazienti con malattia cerebrovascolare in corso o all'anamnesi.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Perdita di densità minerale ossea:*

L'uso di Perlessa riduce i livelli sierici di estrogeni ed è associato a una perdita significativa di DMO dovuta all'effetto noto del deficit di estrogeni sul sistema di rimodellamento osseo. La perdita ossea è maggiore quando aumenta la durata d'uso, tuttavia la DMO sembra aumentare dopo che Perlessa viene interrotto e che la produzione ovarica di estrogeni aumenta.

Questa perdita di DMO è particolarmente preoccupante durante l'adolescenza e la giovane età adulta, un periodo cruciale per l'accrescimento osseo. Non è noto se l'uso di Perlessa in donne più giovani riduca il picco di massa ossea e aumenti il rischio di future fratture nel corso della vita.

Uno studio condotto per valutare gli effetti del medrossiprogesterone acetato IM (Depo-Provera, DMPA) sulla DMO di donne adolescenti ha mostrato che l'uso era associato ad una diminuzione significativa della DMO rispetto al basale. Nel numero esiguo di donne sottoposte a follow up, la DMO media è tornata a valori prossimi a quelli basali entro 1 - 3 anni dall'interruzione del trattamento. Nelle adolescenti, Perlessa può essere utilizzato, ma solo dopo che altri metodi di contraccezione siano stati discussi con le pazienti e considerati non idonei o inaccettabili.

Nelle donne di tutte le età è necessario eseguire un'attenta rivalutazione dei rischi e dei benefici del trattamento per coloro che desiderino continuare l'uso per oltre 2 anni. In particolare, nelle donne con significativi fattori di rischio medico e/o di stile di vita per l'osteoporosi, prima di utilizzare Perlessa si devono prendere in considerazione altri metodi di contraccezione.

I fattori di rischio significativi per l'osteoporosi comprendono:

- Abuso di alcool e/o uso di tabacco
- Uso cronico di farmaci che possono ridurre la massa ossea, per esempio anticonvulsivanti o corticosteroidi

- Basso indice di massa corporea o disturbi dell'alimentazione, per esempio anoressia nervosa o bulimia
- Precedente frattura da trauma lieve
- Anamnesi familiare di osteoporosi

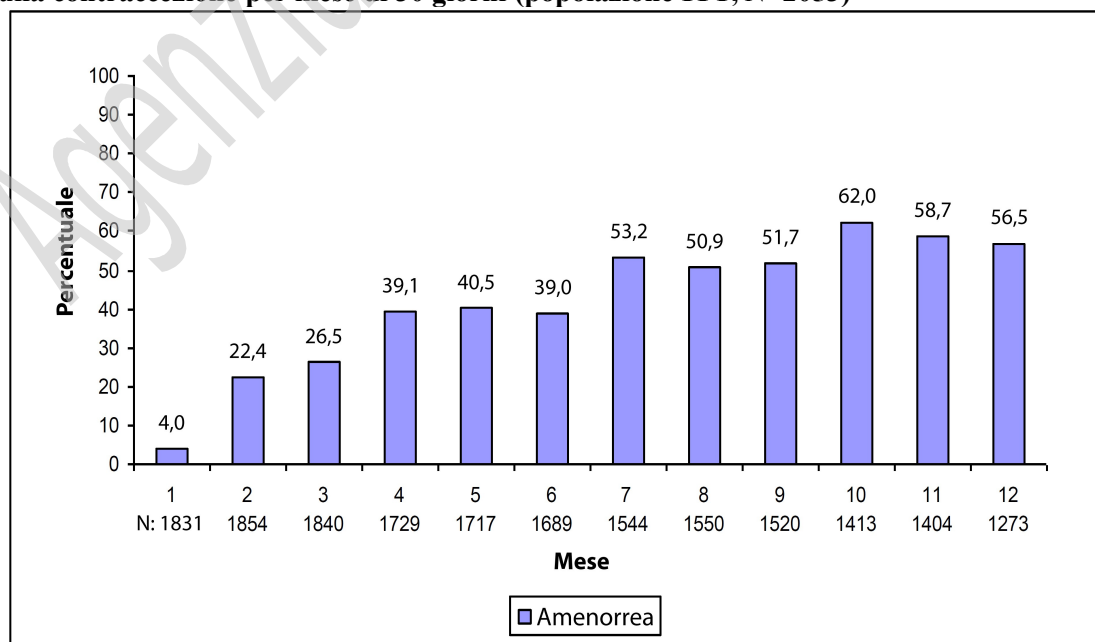
Uno studio di coorte retrospettivo condotto utilizzando i dati del General Practice Research Database (GPRD) ha mostrato che le donne che fanno uso di iniezioni di MPA (DMPA) presentano un rischio più elevato di frattura rispetto a coloro che fanno uso di contraccettivi ma non hanno utilizzato il DMPA (rapporto del tasso di incidenti 1,41, IC al 95% 1,35-1,47 per il periodo di follow up di cinque anni); non è noto se questo sia dovuto al DMPA o ad altri fattori di rischio correlati allo stile di vita che influiscono sul tasso di fratture. Per contro, nelle donne trattate con DMPA, il rischio di frattura prima e dopo l'inizio del DMPA non risultava aumentato (rischio relativo 1,08, IC al 95% 0,92-1,26). È importante notare che questo studio non ha potuto determinare se l'uso di DMPA influisca sul tasso di fratture future nel corso della vita.

Per ulteriori informazioni sulle alterazioni della DMO nelle donne adulte e adolescenti, come riferito in studi clinici recenti, vedere paragrafo 5.1 (Proprietà farmacodinamiche). Un adeguato apporto di calcio e di vitamina D, con l'alimentazione o con l'uso di integratori, è importante per la salute ossea nelle donne di tutte le età.

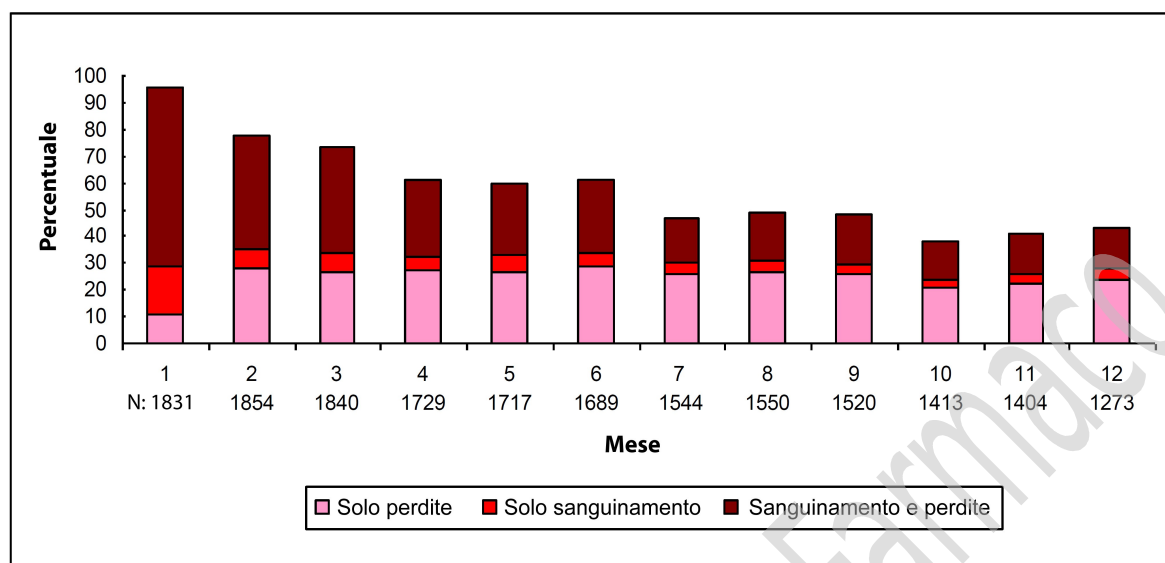
#### *Irregolarità mestruali:*

La maggior parte delle donne che fanno uso di Perlessa manifesta un'alterazione dell'andamento dei sanguinamenti mestruali. Le pazienti devono essere adeguatamente informate della probabilità di disturbi mestruali e il possibile ritardo del ritorno all'ovulazione. Man mano che le donne hanno continuato ad utilizzare Perlessa, un numero inferiore ha manifestato sanguinamento irregolare e un numero maggiore ha manifestato amenorrea. Dopo la somministrazione della quarta dose, il 39% delle donne ha manifestato amenorrea durante il mese 6. Durante il mese 12, ha manifestato amenorrea il 56,5% delle donne. Le alterazioni degli andamenti mestruali osservate nelle tre sperimentazioni sulla contraccezione sono presentate nelle figure 1 e 2. La figura 1 mostra l'aumento della percentuale di donne che hanno manifestato amenorrea durante lo studio di 12 mesi. La figura 2 mostra la percentuale di donne che hanno manifestato solo perdite, solo sanguinamento e sanguinamento e perdite nello stesso periodo di tempo. Oltre all'amenorrea, le alterazioni degli andamenti dei sanguinamenti comprendevano sanguinamento intermestruale, menorragia e metrorragia. Se il sanguinamento anormale associato a Perlessa persiste o è grave, è necessario eseguire indagini appropriate e istituire un trattamento adeguato.

**Figura 1. Percentuale di donne trattate con Perlessa, che hanno manifestato amenorrea in studi sulla contraccezione per mese di 30 giorni (popolazione ITT, N=2053)**



**Figura 2. Percentuale di donne trattate con Perlessa, che hanno manifestato sanguinamento e/o perdite in studi sulla contraccezione per mese di 30 giorni (popolazione ITT, N=2053)**



*Rischi di cancro:*

Uno studio di sorveglianza caso-controllo a lungo termine condotto in donne trattate con DMPA IM 150 mg non ha rilevato nessun aumento generale del rischio di cancro dell’ovaio, del fegato o della cervice e ha evidenziato un effetto protettivo prolungato di riduzione del rischio di cancro dell’endometrio nella popolazione di utilizzatrici.

Il cancro della mammella è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, che facciano o meno uso di contraccettivi ormonali.

I risultati di alcuni studi epidemiologici suggeriscono una lieve differenza nel rischio di sviluppare la malattia nelle utilizzatrici attuali e recenti rispetto alle donne che non sono mai state utilizzatrici. Qualsiasi aumento del rischio nelle donne con utilizzo in atto o recente utilizzo di DMPA è lieve rispetto al rischio generale di cancro della mammella, in particolare nelle donne giovani (vedere di seguito), e non è rilevabile dopo 10 anni dall’ultimo utilizzo. La durata dell’uso non sembra essere importante.

**Numero possibile di ulteriori casi di cancro della mammella diagnosticati fino a 10 anni dopo l’interruzione di progestinici iniettabili\***

Età all’ultimo utilizzo di DMPA	N. di casi per 10.000 donne che non sono mai state utilizzatrici	Possibili ulteriori casi per 10.000 utilizzatrici di DMPA
20	Meno di 1	Molto meno di 1
30	44	2-3
40	160	10

\*in base all’uso per 5 anni

*Disturbi tromboembolici*

Sebbene l’MPA non sia stato causalmente associato all’induzione di disturbi trombotici o tromboembolici, il farmaco non deve essere risomministrato a qualsiasi paziente che durante la terapia con Perlessa sviluppi un evento di questo tipo, per esempio embolia polmonare, malattia cerebrovascolare, trombosi retinica o trombosi venosa profonda. Le donne con anamnesi pregressa di disturbi tromboembolici non sono state studiate in sperimentazioni cliniche, pertanto non sono disponibili informazioni a sostegno della sicurezza dell’uso di Perlessa in questa popolazione.

### *Anafilassi e reazione anafilattoide*

Se si verifica una reazione anafilattica, deve essere istituita una terapia appropriata. Le reazioni anafilattiche gravi necessitano di trattamento medico di emergenza.

### *Disturbi dell'occhio*

In caso di improvvisa perdita parziale o totale della vista o in caso di insorgenza improvvisa di proptosi, diplopia o emicrania, il medicinale non deve essere risomministrato prima di una visita specialistica. Se gli esami evidenziano papilledema o lesioni vascolari della retina, il medicinale non deve essere risomministrato.

### Precauzioni

#### *Variazioni di peso*

Le variazioni di peso sono comuni ma imprevedibili. Negli studi di fase 3, il peso corporeo è stato seguito per 12 mesi. Metà (50%) delle donne è rimasta entro una variazione di 2,2 kg rispetto al peso corporeo iniziale. Il 12% delle donne ha presentato diminuzione ponderale di più di 2,2 kg e il 38% delle donne ha presentato aumento ponderale di più di 2,3 kg.

#### *Ritenzione di liquidi*

Vi è evidenza che i progestinici possano causare un certo grado di ritenzione di liquidi, di conseguenza è necessario prestare cautela nel trattamento di pazienti con malattia medica pre-esistente sulla quale la ritenzione di liquidi potrebbe esercitare effetti avversi.

#### *Ritorno dell'ovulazione*

Dopo una singola dose di Perlessa, il tasso cumulativo di ritorno all'ovulazione, misurato in termini di progesterone plasmatico, era del 97,4% (38/39 pazienti) entro un anno dopo la somministrazione. Dopo la finestra terapeutica di 14 settimane, il ritorno più rapido all'ovulazione è stato di una settimana e il tempo mediano all'ovulazione è stato di 30 settimane. Le donne devono essere informate della possibilità di un ritardo del ritorno all'ovulazione dopo l'uso del metodo, indipendentemente dalla durata dell'utilizzo. È riconosciuto, tuttavia, che l'amenorrea e/o l'irregolarità mestruale dopo l'interruzione della contraccezione ormonale potrebbe essere dovuta a un disturbo pre-esistente, associato all'irregolarità mestruale, in particolare alla sindrome ovarica policistica.

#### *Disturbi psichiatrici*

Le pazienti con anamnesi di trattamento per la depressione clinica devono essere monitorate attentamente durante l'uso di Perlessa.

#### *Protezione contro le malattie sessualmente trasmesse*

Le pazienti devono essere informate che Perlessa non protegge contro l'infezione da HIV (AIDS) o le altre malattie sessualmente trasmesse.

#### *Metabolismo dei carboidrati*

Alcune pazienti a cui vengono somministrati progestinici potrebbero manifestare una diminuzione della tolleranza al glucosio. Le pazienti diabetiche devono essere poste sotto attenta osservazione durante questa terapia.

#### *Funzionalità epatica*

Se si sviluppa ittero in qualsiasi donna trattata con Perlessa, occorre prendere in considerazione la possibilità di non risomministrare il medicinale (vedere paragrafo 4.3).

#### *Iperensione e disturbi lipidici*

Evidenze limitate suggeriscono che esiste un lieve aumento del rischio di eventi cardiovascolari tra le donne con ipertensione o con disturbi lipidici che hanno fatto uso di contraccettivi iniettabili contenenti solo progestinici. In caso di ipertensione durante il trattamento con Perlessa e/o se l'aumento dell'ipertensione non può essere controllato adeguatamente con farmaci antipertensivi, il trattamento con Perlessa deve essere interrotto. I fattori di rischio aggiuntivi per i disturbi trombotici



arteriosi comprendono: ipertensione, fumo, età, disturbi lipidici, emicrania, obesità, anamnesi familiare positiva, patologie delle valvole cardiache e fibrillazione atriale.

Perlessa deve essere usato con cautela nelle pazienti che presentano uno o più di questi fattori di rischio.

#### *Altre malattie*

Durante la gravidanza e durante l'uso di steroidi sessuali sono state segnalate le seguenti malattie, sebbene non sia stata stabilita un'associazione con l'uso di progestinici: ittero e/o prurito correlato a colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremica emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito correlata a otosclerosi.

In presenza di una qualsiasi di queste malattie/uno qualsiasi di questi fattori di rischio, i benefici dell'uso di Perlessa devono essere valutati alla luce dei possibili rischi per ciascuna donna e discussi con lei prima che prenda la decisione di iniziare a utilizzare il farmaco. In caso di aggravamento, esacerbazione o prima comparsa di una qualsiasi di queste malattie o uno qualsiasi di questi fattori di rischio, la donna deve rivolgersi al medico che dovrà decidere se interrompere o meno l'uso di Perlessa.

#### *Analisi di laboratorio*

Il patologo deve essere informato della terapia contenente progestinici quando vengono sottoposti al suo esame dei campioni. Il medico deve essere informato del fatto che la terapia contenente progestinici potrebbe influire su determinate prove di funzionalità endocrina ed epatica, nonché sui componenti ematici:

- a) Gli steroidi plasmatici/urinari risultano diminuiti (per esempio progesterone, estradiolo, pregnanediolo, testosterone, cortisolo)
- b) I livelli plasmatici e urinari di gonadotropina risultano diminuiti (per esempio LH, FSH).
- c) Le concentrazioni di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) risultano diminuite.

#### *Informazioni importanti sugli eccipienti*

Poiché contiene metilparaidrossibenzoato (E218) e propilparaidrossibenzoato (E216), questo prodotto può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 104 mg/0,65 ml, cioè è praticamente 'senza sodio'.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Perlessa.

Raramente sono state segnalate interazioni con altri trattamenti medici (compresi gli anticoagulanti orali), ma non ne è stata determinata la causalità. Si deve tenere conto della possibilità di interazioni per le pazienti trattate in concomitanza con altri farmaci.

L'MPA è metabolizzato *in vitro* primariamente mediante idrossilazione attraverso il CYP3A4. Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici per la valutazione degli effetti clinici di induttori o inibitori del CYP3A4 sull'MPA, pertanto gli effetti clinici degli induttori o degli inibitori di CYP3A4 non sono noti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Fertilità*

Perlessa è indicato per la prevenzione della gravidanza.

Le donne potrebbero presentare un ritardo del ritorno alla fertilità (concepimento) dopo l'interruzione di Perlessa (vedere paragrafo 4.4).

### *Gravidanza*

Perlessa è controindicato nelle donne in gravidanza. Alcune segnalazioni suggeriscono un'associazione tra l'esposizione intrauterina a farmaci progestinici durante il primo trimestre di gravidanza ed anomalie genitali nei feti di sesso maschile e femminile. Se Perlessa viene utilizzato durante la gravidanza o se durante l'uso di questo farmaco ha inizio una gravidanza, la paziente deve essere informata del possibile rischio per il feto.

Uno studio ha mostrato che i neonati di gravidanze non intenzionali che hanno avuto inizio da 1 a 2 mesi dopo un'iniezione di medrossiprogesterone acetato 150 mg IM erano a maggior rischio di basso peso alla nascita; questo effetto, a sua volta, è stato associato a un aumento del rischio di morte neonatale. Tuttavia, il rischio generale è molto basso perché le gravidanze durante l'uso di medrossiprogesterone acetato iniettabile 150 mg IM non sono comuni.

I bambini esposti all'MPA in utero e seguiti fino all'adolescenza non hanno mostrato evidenza di effetti avversi sul loro stato di salute, compreso lo sviluppo fisico, intellettuale, sessuale e sociale.

### *Allattamento*

Nel latte di madri trattate con MPA sono state identificate basse quantità rilevabili di farmaco. Nelle madri trattate con medrossiprogesterone acetato iniettabile 150 mg IM, che allattano al seno non sono stati osservati effetti avversi sulla composizione, sulla qualità e sulla quantità del latte. I neonati e i lattanti esposti all'MPA attraverso il latte materno sono stati studiati fino alla pubertà per conoscere gli effetti sullo sviluppo e sul comportamento. Non sono stati osservati effetti avversi. Tuttavia, in considerazione dei dati limitati relativi agli effetti dell'MPA in neonati di età inferiore a sei settimane allattati al seno, Perlessa deve essere somministrato non prima di sei settimane dopo il parto, quando il sistema enzimatico del neonato è più sviluppato.

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

Perlessa non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Eventi osservati nel corso di sperimentazioni cliniche:

La tabella seguente riporta le reazioni avverse da farmaci elencate in base alla frequenza dei dati per qualsiasi causa ottenuti in studi clinici condotti su 2053 donne trattate con DMPA-SC come metodo contraccettivo. Le reazioni avverse da farmaci più frequentemente segnalate (>5%) sono state cefalea (8,9%), metrorragia (7,1%), aumento ponderale (6,9%) amenorrea (6,3%) e reazioni alla sede di iniezione (qualsiasi tipo, 6,1%).

Le reazioni avverse sono riportate secondo le seguenti categorie come segue:

Molto comune	( $\geq 1/10$ )
Comune	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Non comune	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Raro	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Eventi osservati durante la farmacovigilanza post-marketing:

Nell'elenco che segue sono inclusi inoltre gli eventi avversi di significatività medica ricavati dai dati post-marketing relativi all'uso di DMPA iniettabile (IM o SC):

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Cancro della mammella (vedere paragrafo 4.4)	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco (vedere paragrafo 4.4)		Reazione anafilattica, reazione anafilattoide, angioedema (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ritenzione di liquidi (vedere paragrafo 4.4), appetito aumentato, appetito ridotto		
Disturbi psichiatrici		Depressione, insonnia, ansia, disturbo affettivo, irritabilità, libido diminuita	Nervosismo, disturbo delle emozioni, anorgasmia		
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, cefalea	Emicrania, sonnolenza		Convulsioni
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine		
Patologie cardiache			Tachicardia		
Patologie vascolari			Iperensione (vedere paragrafo 4.4), vene varicose, vampate di calore		Embolia polmonare, embolia e trombosi (vedere paragrafo 4.4), tromboflebite
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, nausea	Distensione dell'addome		
Patologie epatobiliari					Ittero, alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne	Alopecia, irsutismo, dermatite, ecchimosi, cloasma, eruzione cutanea, prurito, orticaria	Lipodistrofia acquisita	Strie cutanee

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena, dolore agli arti	Artralgia, spasmi muscolari		Osteoporosi, fratture osteoporotiche
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menometrorragia, metrorragia, menorragia (vedere paragrafo 4.4), dismenorrea, amenorrea, vaginite, dolore mammario	Cisti ovarica, emorragia uterina (irregolarità, aumento, diminuzione), secrezione vaginale, dispareunia, galattorrea, dolore pelvico, secchezza vulvovaginale, sindrome premestruale, dolorabilità mammaria, aumento di volume mammario		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, reazione in sede di iniezione, atrofia/indentazione/increspamento persistente in sede di iniezione, nodulo/rigonfiamento in sede di iniezione, dolore/dolorabilità in sede di iniezione	Piressia	Astenia	
Esami diagnostici		Aumento ponderale (vedere paragrafo 4.4), striscio cervicale anormale	Densità ossea ridotta (vedere paragrafo 4.4), tolleranza al glucosio ridotta (vedere paragrafo 4.4), alterazione degli enzimi epatici	Calo ponderale (vedere paragrafo 4.4)	

#### 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)".

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non è necessaria nessuna azione attiva oltre all'interruzione della terapia.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: progestinici, codice ATC: G03AC06

L'MPA è un analogo del 17  $\alpha$ -idrossiprogesterone con effetti antiestrogenici, antiandrogenici e antigonadotropici.

Perlessa MPA sospensione iniettabile inibisce la secrezione delle gonadotropine, che, a sua volta, previene la maturazione follicolare e l'ovulazione e causa ispessimento del muco cervicale che impedisce l'ingresso dello sperma nell'utero. Queste azioni inducono un effetto contraccettivo.

#### Variazioni della DMO in donne adulte

Uno studio che metteva a confronto le variazioni della DMO in donne che facevano uso di Perlessa e in donne trattate con medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM) non ha mostrato differenze significative in termini di perdita di DMO tra i due gruppi dopo due anni di trattamento. Le variazioni percentuali medie della DMO nel gruppo trattato con Perlessa sono riportate nella Tabella 1.

**Tabella 1. Variazione percentuale media della DMO rispetto al basale in donne trattate con Perlessa in funzione della sede scheletrica**

<b>Durata del trattamento</b>	<b>Colonna lombare</b>		<b>Anca totale</b>		<b>Collo del femore</b>	
	N	Variazione media % (IC al 95%)	N	Variazione media % (IC al 95%)	N	Variazione media % (IC al 95%)
<b>1 anno</b>	166	-2,7 (da -3,1 a -2,3)	166	-1,7 (da -2,1 a -1,3)	166	-1,9 (da -2,5 a -1,4)
<b>2 anni</b>	106	- 4,1 (da -4,6 a -3,5)	106	-3,5 (da -4,2 a -2,7)	106	-3,5 (da -4,3 a -2,6)

In un altro studio clinico controllato, donne adulte trattate con medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM) per un massimo di 5 anni hanno mostrato diminuzioni della DMO media della colonna vertebrale e dell'anca pari al 5-6%, rispetto a nessuna variazione significativa della DMO nel gruppo di controllo. La diminuzione della DMO è risultata più marcata durante i primi due anni di utilizzo, mentre negli anni successivi si sono osservate diminuzioni minori. Si sono osservate variazioni medie della DMO nella colonna lombare di -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% e -5,38% rispettivamente dopo 1, 2, 3, 4 e 5 anni. Le diminuzioni medie della DMO nell'anca totale e nel collo del femore erano simili. Vedere la Tabella 2 per ulteriori informazioni.

Dopo l'interruzione dell'uso di medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM), la DMO è aumentata verso valori basali durante il periodo successivo alla terapia. Una durata maggiore del trattamento era associata a una velocità minore del recupero della DMO.

**Tabella 2. Variazione percentuale media della DMO rispetto al basale in donne adulte, in funzione di sede scheletrica e coorte, dopo 5 anni di terapia con medrossiprogesterone acetato 150 mg IM e dopo 2 anni post-terapia o 7 anni di osservazione (controllo)**

Durata della partecipazione allo studio	Colonna vertebrale		Anca totale		Collo del femore	
	Medrossiprogesterone acetato	Controllo	Medrossiprogesterone acetato	Controllo	Medrossiprogesterone acetato	Controllo
<b>5 anni*</b>	n=33 -5,38%	n=105 0,43%	n=21 -5,16%	n=65 0,19%	n=34 -6,12%	n=106 -0,27%
<b>7 anni**</b>	n=12 -3,13%	n=60 0,53%	n=7 -1,34%	n=39 0,94%	n=13 -5,38%	n=63 -0,11%

\*Il gruppo di trattamento era costituito da donne a cui è stato somministrato medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM) per 5 anni, mentre il gruppo di controllo era costituito da donne che non hanno fatto uso di contraccezione ormonale in questo periodo di tempo.

\*\*Il gruppo di trattamento era costituito da donne a cui è stato somministrato medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM) per 5 anni e che sono state quindi seguite per 2 anni dopo l'uso, mentre il gruppo di controllo era costituito da donne che non hanno fatto uso di contraccezione ormonale per 7 anni.

#### Variazioni della DMO in donne adolescenti (12-18 anni di età)

I risultati di uno studio clinico in aperto, non randomizzato, condotto con medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM ogni 12 settimane per un massimo di 240 settimane [4,6 anni], seguiti da misurazioni post-trattamento) in donne adolescenti (12-18 anni di età) hanno anch'essi mostrato che l'uso di medrossiprogesterone acetato IM era associato a una diminuzione significativa della DMO rispetto al basale. Tra i soggetti a cui sono state somministrate  $\geq 4$  iniezioni/periodo di 60 settimane, la riduzione media della DMO nella colonna lombare era -2,1% dopo 240 settimane (4,6 anni); le riduzioni medie per l'anca totale e il collo del femore erano rispettivamente -6,4% e -5,4%. Il follow up post-trattamento ha mostrato che, in base ai valori medi, la DMO nella colonna lombare è tornata ai livelli basali dopo circa 1 anno dall'interruzione del trattamento e la DMO nell'anca è tornata ai livelli basali dopo circa 3 anni dall'interruzione del trattamento. Tuttavia, è importante notare che un gran numero di soggetti si è ritirato dallo studio, pertanto questi risultati sono basati su un numero esiguo di soggetti (n=71 a 60 settimane e n=25 a 240 settimane dopo l'interruzione del trattamento). Per contro, una coorte non comparabile di soggetti con caratteristiche non corrispondenti, non trattati, con parametri ossei basali diversi rispetto alle utilizzatrici di DMPA, ha mostrato aumenti medi della DMO a 240 settimane pari rispettivamente a 6,4%, 1,7% e 1,9% per la colonna lombare, l'anca totale e il collo del femore.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I parametri farmacocinetici dell'MPA dopo una singola iniezione SC di Perlessa sono riportati nella Tabella 1.

**Tabella 1. Parametri farmacocinetici dell'MPA dopo una singola iniezione SC di Perlessa in donne sane (n = 42)**

	$C_{max}$ (ng/ml)	$T_{max}$ (giorno)	$C_{91 (min)}$ (ng/ml)	$AUC_{0-91}$ (ng·giorno/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·giorno/ml)	$t_{1/2}$ (giorno)
Media	1,56	8,8	0,402	66,98	92,84	43
Min	0,53	2,0	0,133	20,63	31,36	16
Max	3,08	80,0	0,733	139,79	162,29	114

$C_{max}$  = concentrazione sierica di picco;  $T_{max}$  = tempo dopo il quale si osserva la  $C_{max}$ ;  $AUC_{0-91}$  = area sotto la curva concentrazione-tempo dopo 91 giorni;  $t_{1/2}$  = emivita terminale; 1 nanogrammo =  $10^3$  picogrammi.

### Caratteristiche generali

#### *Assorbimento*

L'assorbimento dell'MPA dalla sede di iniezione SC per raggiungere livelli terapeutici è relativamente immediato. Il  $T_{max}$  medio viene raggiunto circa una settimana dopo l'iniezione. Le concentrazioni di picco di MPA ( $C_{max}$ ) in genere variano da 0,5 a 3,0 ng/ml con una  $C_{max}$  media di 1,5 ng/ml dopo una singola iniezione SC.

#### *Effetto della sede di iniezione*

Perlessa è stato somministrato nella parte anteriore della coscia o nell'addome per valutare gli effetti sul profilo concentrazione-tempo dell'MPA. Le concentrazioni di valle di MPA ( $C_{min}$ ; giorno 91) erano simili per le due sedi di iniezione, a suggerire che la sede di iniezione non influisce negativamente sull'efficacia contraccettiva.

#### *Distribuzione*

Il legame dell'MPA alle proteine plasmatiche è pari in media all'86%. L'MPA si lega primariamente all'albumina sierica e non si lega alla SHBG.

#### *Biotrasformazione*

L'MPA è ampiamente metabolizzato nel fegato dagli enzimi P450. Il suo metabolismo coinvolge primariamente la riduzione dell'anello A e/o delle catene laterali, la perdita del gruppo acetilico, l'idrossilazione nelle posizioni 2, 6 e 21 o una combinazione di queste posizioni, con la formazione di oltre 10 metaboliti.

#### *Eliminazione*

Le concentrazioni residue di MPA alla fine del periodo di somministrazione (3 mesi) di Perlessa sono generalmente inferiori a 0,5 ng/ml, che sono compatibili con la sua emivita terminale apparente di circa 40 giorni dopo la somministrazione SC. La maggior parte dei metaboliti dell'MPA viene escreta nelle urine come coniugati glucuronidici e solo piccole quantità vengono escrete come solfati.

#### *Linearità/non linearità*

In base ai dati relativi a una dose singola, non vi era evidenza di non linearità nell'intervallo di dose da 50 a 150 mg dopo la somministrazione SC. La correlazione tra l'AUC o la  $C_{min}$  e la dose SC di MPA sembrava lineare. La  $C_{max}$  media non è variata sostanzialmente con l'aumento della dose.

#### *Etnia*

Non vi erano differenze apparenti nella farmacocinetica e/o nella farmacodinamica dell'MPA dopo la somministrazione SC di Perlessa a donne di tutte le origini etniche studiate. La farmacocinetica e la farmacodinamica dell'MPA sono state studiate in uno studio separato per le donne asiatiche.

#### *Effetto del peso corporeo*

Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio di Perlessa in base al peso corporeo. L'effetto del peso corporeo sulla farmacocinetica dell'MPA è stato valutato in un sottogruppo di donne (n = 42, indice di massa corporea [IMC] compreso tra 18,2 e 46,0 kg/m<sup>2</sup>). I valori dell' $AUC_{0-91}$  per l'MPA erano pari rispettivamente a 68,5, 74,8 e 61,8 ng giorno/ml in donne con categorie di IMC  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>,

da >25 a ≤30 kg/m<sup>2</sup> e >30 kg/m<sup>2</sup>. La C<sub>max</sub> media dell'MPA era 1,65 ng/ml nelle donne con IMC ≤ 25 kg/m<sup>2</sup>, 1,76 ng/ml nelle donne con IMC da >25 a ≤30 kg/m<sup>2</sup> e 1,40 ng/ml nelle donne con IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. L'intervallo delle concentrazioni di valle dell'MPA (C<sub>min</sub>) e le emivite erano sovrapponibili per i 3 gruppi di IMC.

#### Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Da un punto di vista farmacodinamico, la durata della soppressione dell'ovulazione dipende dal mantenimento di concentrazioni terapeutiche di MPA per l'intero periodo di somministrazione di 13 settimane.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Il medrossiprogesterone acetato ha mostrato di indurre effetti avversi sulla riproduzione negli animali ed è controindicato durante la gravidanza.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Macrogol 3350  
Metilparaidrossi benzoato (E218)  
Propilparaidrossi benzoato (E216)  
Sodio cloruro  
Polisorbato 80  
Sodio fosfato monobasico monoidrato  
Disodio fosfato dodecaidrato  
Metionina  
Povidone  
Acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Prima dell'apertura: 5 anni  
Dopo l'apertura: usare immediatamente. Eliminare la parte inutilizzata

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non refrigerare o congelare

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Perlessa sospensione iniettabile è fornito in una siringa preriempita monouso (vetro trasparente tipo 1, Farm. Eur.) contenente un volume di 0,65 ml con tappo dello stantuffo e cappuccio della punta (gomma bromobutilica).

Sono disponibili confezioni contenenti una siringa preriempita con un ago di calibro 26 G da 3/8" e confezioni contenenti sei siringhe preriempite con sei aghi di calibro 26 G da 3/8"..



È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Agenzia Italiana del Farmaco

## Istruzioni per l'uso e la manipolazione

### Preparazione

Non refrigerare. Prima dell'iniezione accertarsi che il medicinale sia **a temperatura ambiente** (per garantire la viscosità appropriata della soluzione). Verificare di disporre dei seguenti componenti (figure 6 e 7).

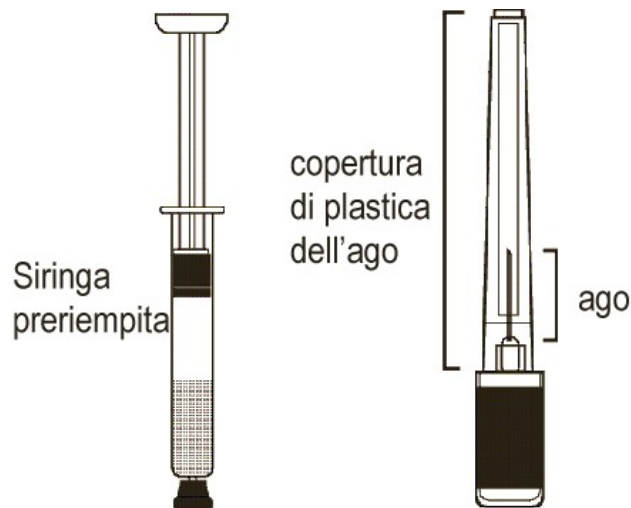


Figura 6

Figura 7

**Perlessa, come altri medicinali per uso parenterale, deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare che non contenga particolato e che il suo colore non sia alterato.**

### Preparazione della siringa

Ruotare delicatamente il cappuccio protettivo dell'ago per rompere il sigillo (figura 8). Metterlo da parte.

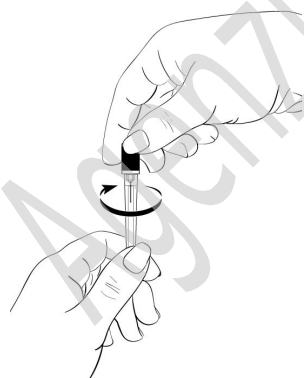
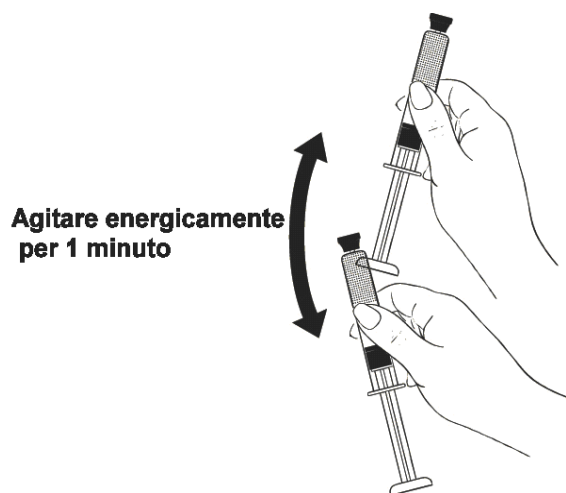


Figura 8

Tenere saldamente la siringa per il corpo rivolto verso l'alto e agitarla energicamente per almeno 1 minuto per miscelare accuratamente il medicinale (figura 9).

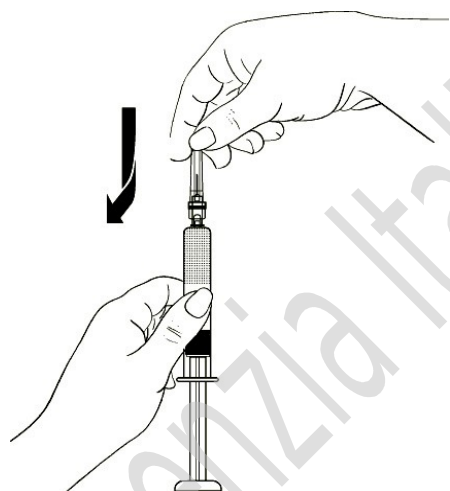


**Agitare energicamente per 1 minuto**

Quindi rimuovere il cappuccio protettivo dalla punta del corpo della siringa.

**Figura 9**

Tenendo il corpo della siringa, inserire l'ago sul corpo della siringa con decisione, premendo la copertura di plastica dell'ago fino in fondo applicando una leggera rotazione (figura 10).



**Figura 10**

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo 71  
04100 Latina  
Italia

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043106018 - "104 mg sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa preriempita in vetro da 0,65 ml con ago

043106020 - "104 mg sospensione iniettabile in siringa preriempita" 6 siringhe preriempite in vetro da 0,65 ml con ago

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

Data della prima autorizzazione: 08 giugno 2015

**10. DATA DI REVISIONE PARZIALE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco