

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PLEYRIS 25 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino (1,112 ml) contiene 25 mg di progesterone (concentrazione teorica 22,48 mg/ml).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PLEYRIS è indicato negli adulti come supporto della fase luteale nell'ambito del programma di trattamento con tecnologia di riproduzione assistita (ART) in donne non fertili che non siano in grado di usare o tollerare preparazioni vaginali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Una iniezione al giorno da 25 mg dal giorno del prelievo dell'ovocita, generalmente fino al raggiungimento di 12 settimane di gravidanza confermata.

Poiché le indicazioni per PLEYRIS sono limitate alle donne in età fertile, le raccomandazioni relative al dosaggio per la popolazione pediatrica e anziana non sono adeguate.

PLEYRIS è somministrato per iniezione sottocutanea (25 mg) dalla paziente stessa dopo adeguata formazione o per iniezione intramuscolare (25 mg) da un medico.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono stati acquisiti dati clinici in pazienti di età superiore a 65 anni.

Compromissione renale ed epatica

Non esiste esperienza sull'uso di PLEYRIS in pazienti con funzione epatica o renale compromessa.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di PLEYRIS nei bambini di età compresa fra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di PLEYRIS nella popolazione pediatrica o anziana come supporto nella fase luteale nell'ambito del programma di trattamento con tecnologia di riproduzione assistita (ART) nelle donne non fertili.

Modo di somministrazione

Il trattamento con PLEYRIS deve essere avviato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

PLEYRIS è destinato all'uso per somministrazione intramuscolare o sottocutanea.

Somministrazione intramuscolare

Scelga un'area adeguata (quadricipite femorale della coscia destra o sinistra). Tamponi l'area scelta, pratici un'iniezione profonda (con l'ago a formare con la pelle un angolo di 90°). Il medicinale deve essere iniettato lentamente per ridurre al minimo il danno al tessuto locale.

Somministrazione sottocutanea

Scelga un'area adeguata (parte anteriore della coscia, addome inferiore), tamponi l'area scelta, pizzichi la cute con fermezza e inserisca l'ago con un angolo compreso fra 45° e 90°. Il medicinale deve essere iniettato lentamente per ridurre al minimo il danno al tessuto locale.

4.3 Controindicazioni

PLEYRIS non deve essere utilizzato in soggetti affetti da una qualsiasi delle seguenti patologie:

- Ipersensibilità a progesterone o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Emorragia vaginale non diagnosticata
- Noto aborto ritenuto o gravidanza ectopica
- Grave disfunzione o malattia epatica
- Cancro noto o presunto della mammella o del tratto genitale
- Tromboembolismo arterioso o venoso attivo o grave tromboflebite o precedenti anamnestici di questi eventi
- Porfiria
- Precedenti anamnestici di ittero idiopatico, prurito intenso o pemfigoide gravidico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con PLEYRIS deve essere interrotto qualora si sospetti la presenza di una qualsiasi delle seguenti patologie: infarto miocardico, disturbi cerebrovascolari, tromboembolismo arterioso o venoso, tromboflebite o trombosi retinale.

Si raccomanda cautela in pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata.

Si raccomanda cautela in pazienti con disfunzione renale da moderata a severa, in quanto si può verificare accumulo di ciclodestrine.

I pazienti con precedenti anamnestici di depressione devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

Si valuti eventuale interruzione del trattamento in caso di aggravamento dei sintomi.

Poiché il progesterone può causare un certo grado di ritenzione idrica, le patologie che potrebbero essere influenzate da questo fattore (p.e. epilessia, emicrania, asma, disfunzione cardiaca o renale) richiedono un'attenta osservazione.

Una riduzione della sensibilità all'insulina e di conseguenza della tolleranza al glucosio è stata osservata in un esiguo numero di pazienti in terapia combinata con estrogeni e progestinici. Il meccanismo di tale riduzione non è noto. Per questa ragione, durante la terapia a base di progesterone le pazienti diabetiche devono essere tenute sotto stretta osservazione (vedere il paragrafo 4.5).

Anche l'impiego di steroidi sessuali potrebbe aumentare il rischio di lesioni vascolari retiniche. Al fine di prevenire dette complicanze, si raccomanda di usare cautela nelle pazienti di età superiore a 35 anni, nelle fumatrici e nei soggetti con fattori di rischio per aterosclerosi. Il trattamento deve essere interrotto in caso di eventi ischemici transitori, comparsa di gravi cefalee improvvise o compromissioni della vista correlati a edema papillare o emorragia retinica.

L'interruzione improvvisa del dosaggio con progesterone può causare alterazioni dell'umore, un aumento degli stati di ansia e della sensibilità a stati convulsivi.

Prima di iniziare il trattamento con PLEYRIS, la paziente e il partner devono essere valutati da un medico al fine di rilevare le cause sottostanti l'infertilità o le complicanze in gravidanza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I farmaci noti per indurre il sistema del citocromo P450-3A4 a livello del fegato (p.e. rifampicina, carbamazepina, griseofulvina, fenobarbital, fenitoina o erba di S. Giovanni (prodotti vegetali contenenti *Hypericum perforatum*) potrebbero aumentare il tasso di eliminazione e di conseguenza ridurre la biodisponibilità di progesterone.

Al contrario, il ketoconazolo e altri inibitori del citocromo P450-3A4 potrebbero diminuire il tasso di eliminazione e di conseguenza aumentare la biodisponibilità di progesterone.

Poiché l'azione del progesterone può ripercuotersi sul controllo diabetico, potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio antidiabetico (vedere paragrafo 4.4).

Il progesterone potrebbe inibire il metabolismo della ciclosporina inducendo un aumento delle concentrazioni di ciclosporina nel plasma e il rischio di tossicità.

L'effetto dell'uso concomitante di medicinali iniettabili sull'esposizione al progesterone di PLEYRIS non è stato oggetto di valutazione. L'uso concomitante ad altri farmaci non è raccomandato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

PLEYRIS è impiegato nel trattamento di alcune forme di infertilità (vedere paragrafo 4.1 per le informazioni complete).

Gravidanza

PLEYRIS è indicato come supporto della fase luteale nell'ambito del programma di trattamento con tecnologia di riproduzione assistita (ART) in donne non fertili.

I dati sul rischio di anomalie congenite, comprese anomalie a carico dell'apparato riproduttivo negli infanti di sesso maschile o femminile, a seguito di esposizione intrauterina in gravidanza, sono limitati e non conclusivi. I tassi di anomalie congenite, aborto spontaneo e gravidanze ectopiche osservati nell'ambito della sperimentazione clinica sono risultati raffrontabili al tasso di evento descritto nella popolazione generale, ma il valore eccessivamente basso dell'esposizione totale non consente di trarre conclusioni.

Allattamento

Il progesterone è secreto nel latte materno. PLEYRIS non deve pertanto essere utilizzato durante l'allattamento.

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

PLEYRIS altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Il progesterone può causare sonnolenza e/o capogiri. Si raccomanda pertanto cautela a chi si mette alla guida di veicoli e usa macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco riportate più frequentemente durante il trattamento con PLEYRIS nell'ambito della sperimentazione clinica sono reazioni al sito di somministrazione, patologie della mammella e vulvo-vaginali.

La tabella riportata di seguito mostra le principali reazioni avverse al farmaco in donne trattate con PLEYRIS nello studio clinico pivotal. I dati sono espressi in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC, system organ class) e alla frequenza.

| Classificazione per sistemi e organi (SOC) | Molto comune (> 1/10) | Comune ($\geq 1/100$ a < 1/10) | Non comune ($\geq 1/1000$ a < 1/100) |
|--|---------------------------------------|---|---|
| Disturbi psichiatrici | | | Alterazioni dell'umore |
| Patologie del sistema nervoso | | Cefalea | Capogiri, Sonnolenza |
| Patologie gastrointestinali | | Distensione addominale Dolore addominale Nausea Vomito Stipsi | Anomalie del funzionamento gastrointestinale |
| Patologie della cute e del tessuto o sottocutaneo | | | Prurito Rash |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Spasmo uterino Emorragia vaginale | Tensione mammaria Dolore mammario Perdite vaginali Prurito vulvo-vaginale Fastidio vulvo-vaginale Infiammazione vulvo-vaginale OHSS | Affezioni della mammella |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Reazioni al sito di somministrazione* | Ematoma del sito di iniezione Indurimento del sito di iniezione Affaticamento | Sensazione di calore, Malessere Dolore |

*Reazioni al sito di somministrazione, come irritazione, dolore, prurito e gonfiore

Effetti per classe

Le seguenti affezioni, benché non riportate da pazienti nell'ambito di studi clinici con PLEYRIS, sono state descritte in associazione all'impiego di altri farmaci appartenenti a questa classe di medicinali.

| Classificazione per sistemi e organi (SOC) | |
|---|---|
| Disturbi psichiatrici | Depressione |
| Patologie del sistema nervoso | Insomnia |
| Patologie epatobiliari | Ittero |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Disturbi mestruali Sindrome tipo premenstruale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Orticaria, acne, irsutismo, alopecia |

| | |
|--|---|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Aumento ponderale Reazioni anafilattoidi |
|--|---|

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Dosi elevate di progesterone possono causare sonnolenza. Il trattamento del sovradosaggio consiste nell'interruzione della terapia con PLEYRIS associata all'avvio di un'adeguata terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori dell'apparato genitale; progestinici; derivati del pregnene-(4), codice ATC: G03DA04.

Il progesterone è uno steroide naturale secreto dall'ovaio, dalla placenta e dalle ghiandole surrenali. In presenza di adeguati livelli di estrogeni, il progesterone trasforma un endometrio proliferativo in un endometrio secretorio. Il progesterone è necessario nell'aumento della recettività endometriale ai fini dell'impianto di un embrione. Una volta avuto luogo l'impianto dell'embrione, l'azione del progesterone favorisce il mantenimento della gravidanza.

Efficacia e sicurezza clinica

I tassi delle gravidanze evolutive dopo trattamento con supporto della fase luteale della durata di 10 settimane con PLEYRIS 25 mg/die (N= 318) in pazienti in cui è stato osservato un trasferimento dell'embrione nella sperimentazione clinica di fase III sono risultati pari al 29,25% (IC 95%: 24,25 - 34,25).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con PLEYRIS in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per le indicazioni autorizzate

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni sieriche di progesterone hanno subito un aumento a seguito della somministrazione sottocutanea (s.c.) di 25 mg di PLEYRIS in 12 soggetti sani di sesso femminile in post-menopausa. A distanza di un'ora dalla somministrazione di una singola dose s.c. la C_{max} media era 50,7±16,3 ng/ml. La concentrazione sierica di progesterone ha subito una riduzione dopo il decadimento monoesponenziale e dopo dodici ore dalla somministrazione la concentrazione media riportava un valore di 6,6±1,6 ng/ml. La concentrazione minima nel siero, 1,4±0,5 ng/ml, è stata raggiunta

all'intervallo di osservazione di 96 ore. L'analisi farmacocinetica ha dimostrato linearità delle tre dosi s.c. testate (25 mg, 50 mg e 100 mg).

Dopo dosaggio multiplo di 25 mg/die con somministrazione sottocutanea, concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte nell'arco di 2 giorni di trattamento con PLEYRIS. Valori minimi pari a $4,8 \pm 1,1$ ng/ml sono stati osservati con AUC di $346,9 \pm 41,9$ ng*hr/ml il giorno 11.

Distribuzione

Nei soggetti umani, una percentuale compresa fra il 96% e il 99% di progesterone è legata alle proteine sieriche come albumina (50-54%) o transcortina (43-48%) e la quantità restante è libera nel plasma. Per la sua solubilità lipidica, il progesterone passa dalla circolazione sanguigna alle relative cellule target per diffusione passiva.

Biotrasformazione

Il progesterone viene metabolizzato principalmente dal fegato in larga misura per conversione in pregnandioli e pregnenoloni. I pregnandioli e i pregnenoloni sono coniugati nel fegato ai metaboliti glucuronide e solfato. I metaboliti del progesterone che sono escreti nella bile possono essere deconiugati e ulteriormente metabolizzati nell'intestino per riduzione, deidrossilazione ed epimerizzazione.

Eliminazione

Il progesterone viene eliminato per via renale e biliare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati trattati conigli con 6,7 mg/kg/die di PLEYRIS per 7 giorni consecutivi con iniezione s.c. e i.m. Nessun effetto di rilievo attribuito al trattamento con progesterone iniettabile per via s.c. è stato osservato all'esame locale, macroscopico e istopatologico.

All'esame del sito di iniezione gli animali trattati con il solvente e il progesterone con somministrazione i.m. per 7 giorni hanno manifestato una lieve reazione locale come ematoma e arrossamento con associato indurimento del muscolo. Una incidenza superiore di edema è stata osservata negli animali trattati con PLEYRIS. Tali segni sono stati correlati a necrosi locale del tessuto e a una risposta dei macrofagi all'esame istopatologico. Una fibrosi moderata è stata associata a somministrazione intramuscolare di PLEYRIS dopo un periodo di osservazione post-trattamento di 7 giorni. Tuttavia non sono state osservate alterazioni istologiche di entità notevole o estesa.

Uno studio a più lungo termine è stato svolto con la somministrazione di PLEYRIS a 1 mg/kg/die s.c. o a 4 mg/kg/die i.m. Non sono stati evidenziati segni clinici importanti dal punto di vista tossicologico e i segni di minore entità osservati sono risultati generalmente simili a quelli riscontrati nel gruppo trattato con il solvente. L'esame istopatologico dei siti di iniezione dopo 28 giorni di trattamento ha indicato alterazioni minori, generalmente simili a quelle evidenziate negli animali trattati con il solvente. Dopo il periodo di osservazione post-trattamento (14 giorni) non sono emerse alterazioni associate all'iniezione di PLEYRIS. Altri studi preclinici non hanno rilevato effetti diversi da quelli che possono essere riconducibili al profilo ormonale noto del progesterone tuttavia si deve tenere a mente che gli ormoni sessuali come il progesterone possono favorire la crescita di tumori e proliferazioni tissutali ormone-dipendenti.

La sostanza attiva progesterone rappresenta un rischio ambientale per l'ambiente acquatico, in particolare per i pesci.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex,
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli citati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura: eventuale soluzione rimanente deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare.
Conservare nella confezione originale per tenere il prodotto al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore di tipo I con tappo in gomma bromobutilica, ghiera di alluminio e sigillo "flip-off". Ogni confezione contiene 1, 7 o 14 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione è esclusivamente monouso.
Tutte le iniezioni i.m. devono essere praticate da un medico esperto.
La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o se risulta scolorita.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IBSA Farmaceutici Italia Srl, Via Martiri di Cefalonia 2, 26900 Lodi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|--|---------------|
| "25 mg soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro | AIC 041348044 |
| "25 mg soluzione iniettabile" 7 flaconcini in vetro | AIC 041348057 |
| "25 mg soluzione iniettabile" 14 flaconcini in vetro | AIC 041348069 |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22/11/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO