

## MENTIONS LEGALES

### PROGIRON 25 mg solution injectable

#### COMPOSITION

Progestérone ..... 25 mg

Chaque flacon (1,112 ml) contient 25 mg de progestérone (concentration théorique 22,48 mg/ml)

#### Liste des excipients

Hydroxypropylbétadex

Eau pour préparations injectables

#### FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution claire et incolore

#### DONNEES CLINIQUES

##### Indications thérapeutiques

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 voie sous-cutanée (25 mg) par la patiente elle-même après avoir reçu des instructions ou par voie intramusculaire (25 mg) par un médecin.

###### 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 lentement 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 mentionnés à la rubrique 6.1.

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 thromboembolique artériel ou veineux, ou thrombophlébite sévère, en cours ou antécédents.

Porphyrie.

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.

La prudence est recommandée chez les patientes présentant un dysfonctionnement rénal modéré à sévère, car une accumulation de cyclodextrines peut se produire.

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 exemple, 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 patients prenant des associations estroprogestatives. Le mécanisme de cette diminution n'est pas connu. Pour cette raison, les patients diabétiques doivent être étroitement surveillés au cours d'un traitement progestatif (voir section Interactions avec d'autres médicaments et d'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 exemple 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 section 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 détails en section Indications thérapeutiques).

## Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

PROGIRON a une influence mineure ou modérée 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 aux 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. Le tableau ci-dessous classe 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.

Classe des systèmes d'organe (MedDRA)	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (de ≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (de ≥ 1/1000 à < 1/100)
Affections psychiatriques			Changements d'humeur

Affections du système nerveux		Céphalées	Vertiges, Somnolence
Affections gastro-intestinales		Distension abdominale Douleurs abdominales Nausées Vomissements Constipation	Troubles gastro-intestinaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit Eruption cutanée
Affections des organes de reproduction et du sein	Spasme utérin Hémorragie vaginale	Tensions mammaires Douleurs mammaires Perte vaginale Prurit vulvo-vaginal Gêne vulvo-vaginale Inflammation vulvo-vaginale Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)	Troubles mammaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction locale au point d'injection*	Hématome au point d'injection Induration au point d'injection Fatigue	Sensation de chaleur, Malaise Douleur

\*Réactions locales au point d'injection telles qu'irritation, douleur, prurit et gonflement.

#### 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.

<b>Classe des systèmes d'organe (MedDRA)</b>	
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, Alopécie
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.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.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 appropriés.

## PROPRIETES 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 section Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).>

### 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. Prégnanediols 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 jour consécutif 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 intramusculaire 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.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Liste des excipients**

Hydroxypropylbétadex

Eau pour préparations injectables

### **Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la section 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'.

Boîte de 1, 7 ou 14 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.

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**IBSA PHARMA SAS**  
PARC DE SOPHIA-ANTIPOLIS  
LES TROIS MOULINS, 280 RUE DE GOA  
06600 ANTIBES  
FRANCE

### **PRESENTATION**

AMM n°34009 276 439 7 2 : flacon verre (type I) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyl) serti d'une capsule aluminium et d'un capuchon 'flipp-off'. Boite de 7

Non Remb Séc Soc.

Liste I. Médicament soumis à prescription médicale.

Pour une information complète, contacter le laboratoire qui vous remettra sur simple demande le RCP :

IBSA PHARMA SAS  
Parc de Sophia-Antipolis  
Les Trois Moulins, 280 rue de Goa  
06600 Antibes  
FRANCE

Tel 04 92 91 15 60 – Fax 04 92 91 15 30 – [www.ibsa-pharma.fr](http://www.ibsa-pharma.fr)

MLC- PROGIRON- Octobre 2021 [11.2021] Ed 04