
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Inprosub 25 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Inprosub est indiqué chez l'adulte pour le soutien de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez les femmes infertiles, qui ne peuvent utiliser ou tolérer les préparations vaginales.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Une injection quotidienne de 25 mg à partir du 1^{er} jour de prélèvement des ovocytes, habituellement jusqu'à 12 semaines d'une grossesse confirmée.

Inprosub étant indiqué chez les femmes en âge de procréer, les recommandations sur la posologie chez l'enfant et chez la personne âgée ne sont pas recommandées.

Inprosub est administré par voie sous-cutanée (25 mg) par la patiente elle-même après instruction ou par voie intramusculaire (25 mg) par un médecin.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune donnée clinique n'a été reportée chez les patients au-delà de 65 ans.

Patients insuffisants rénaux et hépatiques

Il n'y a aucune expérience sur l'utilisation d' Inprosub chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d' Inprosub chez l'enfant (0 à 18 ans) n'ont pas été établies. Inprosub n'est pas indiqué chez l'enfant ou la personne âgée dans l'indication soutien de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme infertile.

Mode d'administration

Le traitement avec Inprosub doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement d'infertilité.

Inprosub est administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Voie intramusculaire

Choisir une zone du corps appropriée (quadriceps fémoral de la cuisse droite ou gauche). Essuyez 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 locales.

Voie sous-cutanée

Choisir une zone du corps appropriée (l'avant de la cuisse, le bas du ventre), essuyez 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 lentement pour éviter d'abîmer les tissus locales.

4.3. Contre-indications

Inprosub ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la progestérone ou à l'un des excipients.
- Saignement vaginal non diagnostiqué.
- Avortement manqué ou grossesse ectopique.
- Disfonctionnement ou maladie hépatique sévère.
- Cancer confirmé ou suspecté du sein ou de l'appareil génital.
- Maladie thromboembolique artérielle ou veineuse, ou thrombophlébite sévère et leurs antécédents.
- Porphyrie.
- Antécédent de jaunisse idiopathique, prurit sévère ou Pemphigoid Gestationis pendant la grossesse.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Inprosub doit être arrêté interrompu si l'une des conditions suivantes sont suspectées : infarctus du myocarde, troubles cérébrovasculaires, thromboembolie artérielle ou veineuse, thrombophlébite, ou thrombose rétinienne.

La prudence est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

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

Les patients ayant souffert de dépression doivent être suivis étroitement. Considérez la cessation du traitement si les symptômes s'aggravent.

La progestérone pouvant provoquer un certain degré de rétention d'eau, les situations qui pourraient être affectées par ce phénomène (par ex. épilepsie, migraine, asthme, 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 médicaments combinés oestroprogestatifs. 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 rubrique 4.5).

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 utilisateurs de plus de 35 ans, les fumeurs et chez ceux 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 une anxiété accrue, humeur maussade, et une sensibilité accrue aux crises.

Avant de commencer un traitement avec Inprosub, le patient et sa partenaire doivent avoir été évalués par un médecin concernant des problèmes d'infertilité ou de grossesses à risques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium »

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Certains médicaments connus pour induire la production hépatique de cytochrome P450-3A4 (par ex. rifampicine, carbamazépine, griséofulvine, phénobarbital, phénytoïne ou millepertuis (*Hypericum perforatum*, produit à base de plantes) peuvent entraîner un taux d'élimination et ainsi diminuer la biodisponibilité de la progestérone.

Par opposition, le kétoconazole et autres inhibiteurs de cytochrome P450-3A4 peuvent diminuer le taux d'élimination et ainsi augmenter la biodisponibilité de la progestérone.

La progestérone pouvant perturber le contrôle du traitement diabétique, un ajustement de la posologie de l'antidiabétique devra être réalisé (voir rubrique 4.4).

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 une exposition à la progestérone par Inprosub n'a pas été évalué. L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments n'est pas recommandée.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Fécondité

Inprosub est indiqué dans le traitement de certaines formes d'infertilité (voir détails en rubrique 4.1).

Grossesse

Inprosub est indiqué pour le soutien de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme infertile.

Il existe des données limitées et non concluantes sur le risque d'anomalies congénitales, incluant les anomalies génitales chez le nourrisson mâle ou femelle suite à une exposition intra-utérine pendant la grossesse. Les taux d'anomalies congénitales, avortements spontanés et grossesses ectopiques observés pendant l'étude clinique ont été comparables au taux d'événements attendus dans la

population générale bien que l'exposition totale soit trop faible pour que l'on puisse en tirer des conclusions.

Allaitement

La progestérone est excrétée dans le lait maternel et Inprosub ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

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

Inprosub peut avoir un effet mineur ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La progestérone peut causer des somnolences et/ou des vertiges; de ce fait, la prudence est recommandée en cas de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés le plus fréquent dans l'étude clinique conduite avec Inprosub 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 Inprosub dans l'étude clinique pivotale. Les données sont classées 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 | | | Humeur labile |
| Affections du système nerveux | | Céphalées | Vertiges, Somnolence |
| Affections gastro-intestinales | | Distension Douleur abdominale Nausées Vomissements Constipation | Désordres 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 | Sensibilité des seins Douleurs mammaires Perte vaginale Prurit vulvo-vaginal Gêne vulvo-vaginale Inflammation vulvo-vaginale Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) | Affections 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 patients dans les études cliniques conduites avec Inprosub ont été décrits avec d'autres produits dans cette classe de médicaments.

| Classe des systèmes d'organe (MedDRA) | |
|---|--|
| Affections psychiatriques | Dépression |
| Affections du système nerveux | Insomnie |
| Affections hépatobiliaires | 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:

Pour la Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

L'administration de progestérone à une posologie élevée peut entraîner la somnolence.

En cas de surdosage, il convient d'arrêter Inprosub, d'initier un traitement symptomatique approprié et de mettre en place des mesures d'accompagnement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. 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'œstrogènes adéquats, 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 clinique et sécurité d'emploi

Les taux de grossesse en cours après 10 semaines de supplémentation de la phase lutéale avec Inprosub, à raison de 25 mg/jour (N= 318) chez des patients ayant bénéficié d'un transfert d'embryon en phase III de l'étude clinique, étaient de 29,25% (95% CI: 24,25 – 34,25).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Inprosub pour tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans les indications accordées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations sériques de progestérone ont augmenté suite une administration par voie sous-cutanée (s.c) de 25 mg de Inprosub à 12 femmes post-ménopausées en bonne santé. En une heure, après administration d'une seule dose sous-cutanée, la C_{max} moyenne était de $50,7 \pm 16,3$ ng / ml. La concentration sérique de progestérone a diminué suite à une décroissance mono-exponentielle, et après douze heures suivant l'administration, la concentration moyenne était de $6,6 \pm 1,6$ ng / ml. La concentration minimale de sérum, $1,4 \pm 0,5$ ng / ml, a été atteinte à la 96^{ème} heure du point dans le temps. L'analyse pharmacocinétique a démontré la linéarité des trois doses sous-cutanées testées (25 mg, 50 mg et 100 mg).

Après administration de doses multiples de 25 mg / jour par voie sous-cutanée, les concentrations de l'état d'équilibre ont été atteintes en environ 2 jours de traitement environ avec Inprosub. Les valeurs résiduelles de $4,8 \pm 1,1$ ng / ml ont été observées avec une AUC de $346,9 \pm 41,9$ ng * h / ml au 11^{ème} jour.

Distribution

Chez l'homme, 96-99% de la progestérone sont liés aux protéines sériques comme l'albumine (50-54%) ou la transcortine (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 prégnanolones. Prégnandiols et prégnanolones sont conjugués dans le foie en métabolites glucuronides et sulfates. Les métabolites de progestérone qui sont excrétés dans la bile peuvent être déconjugués et ensuite métabolisés dans l'intestin par la réduction, la déshydroxylation et l'épimérisation.

Elimination

La progestérone est éliminée par voie rénale et biliaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les lapins ont été traités avec 6,7 mg / kg / jour d'Inprosub pendant un maximum de 7 jours consécutifs par injection sous-cutanée et intramusculaire. Aucun effet significatif du traitement par Inprosub en sous-cutanée n'a été relevé lors de l'examen local, macroscopique et histopathologique.

Lors d'examens locaux, les animaux traités avec le véhicule et la progestérone par voie intramusculaire pendant 7 jours ont 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 Inprosub. 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 Inprosub 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 Inprosub à 1 mg / kg / jour en sous-cutanée ou à 4 mg / kg / jour en intramusculaire. Aucun signe toxicologique clinique important n'a été enregistré et les signes mineurs observés étaient généralement similaires à ceux 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 aux animaux recevant le véhicule. Après la période d'observation post-traitement (14 jours), il n'y avait pas de changements liés à l'injection d' Inprosub.

D'autres études précliniques n'ont pas révélé d'autres effets que ceux qui peuvent être expliqués en fonction du profil connu de l'hormone de la progestérone. Toutefois, il convient de garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels tels que la progestérone peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

La progestérone présente un risque environnemental pour les milieux aquatiques, plus particulièrement pour les poissons.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxypropylbétadex
Phosphate disodique
Phosphate monosodique dihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après ouverture, le médicament doit être immédiatement utilisé. Toute solution restante doit être jetée.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl et une capsule d'aluminium et d'un capuchon 'flip-off'. Chaque emballage contient 1, 7 ou 14 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La solution est à usage unique.

Un médecin spécialiste doit effectuer toutes les injections i.m..

La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou elle est décolorée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

IBSA FARMACEUTICI ITALIA Srl
Via Martiri di Cefalonia 2
26900 Lodi
Italie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE: BE440903

LU: 2013080286

- 0700883: 1 flacon
- 0700897: 7 flacons
- 0700902: 14 flacons

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

25/07/2013 – 09/07/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2024