

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prolutex, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka (1,112 ml) zawiera 25 mg progesteronu (22,48 mg/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Przezroczysty bezbarwny roztwór zasadniczo wolny od widocznych cząstek.

Roztwór posiada osmolalność około 250 mOsmol/kg i pH w zakresie od 5 do 8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Prolutex jest wskazany do wsparcia fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności u kobiet technikami wspomaganego rozrodu (ang. ATR - *Assisted Reproductive Technology*) u kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Jedno wstrzyknięcie 25 mg na dobę od dnia uwalniania komórek jajowych z jajników, zwykle aż do 12 tygodnia potwierdzonej ciąży.

Ponieważ wskazania do stosowania produktu leczniczego Prolutex dotyczą kobiet w wieku rozrodczym, nie ma zalecanego dawkowania dla dzieci i pacjentek w podeszłym wieku.

Produkt leczniczy Prolutex podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych (25 mg) samodzielnie przez pacjentkę po przeszkoleniu, pracownika służby zdrowia lub lekarza.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie zebrano danych klinicznych u pacjentek powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Prolutex u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Dzieci i młodzież

Nie ustalano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Prolutex u dzieci (od 0 do 18 lat).

Nie ma wskazań do stosowania produktu Prolutex u dzieci lub pacjentek w podeszłym wieku w celu wsparcia lutealnego w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. ATR) u kobiet bezpłodnych.

Sposób podawania

Leczenie z zastosowaniem produktu Prolutex należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu bezpłodności.

Produkt leczniczy Prolutex przeznaczony jest do podawania podskórnego.

Należy wybrać odpowiednią część ciała (przód uda lub dół brzucha), zdezynfekować skórę w wybranym miejscu, uchwycić mocno skórę palcami i wbić igłę pod kątem 45° do 90°. Produkt należy wstrzykiwać powoli, aby zminimalizować uszkodzenia tkanki w miejscu podania.

Każda ampulko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do użytku jednorazowego.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować produktu leczniczego Prolutex w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na progesteron lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Krwawienia z dróg rodnych o nieznanej przyczynie
- Poronienie zatrzymane lub ciąża pozamaciczna
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby
- Zdiagnozowany nowotwór lub podejrzenie nowotworu piersi lub dróg rodnych
- Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub ciężkie zakrzepowe zapalenie żył, zarówno czynne jak i przebyte w przeszłości
- Porfiria
- Stwierdzona w wywiadzie żółtaczka idiopatyczna, ciężki świąd lub pemfigoid ciężarnych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy przerwać stosowanie produktu Prolutex, jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia jednego z następujących stanów klinicznych: zawał mięśnia sercowego, zaburzenia krążenia mózgowego, zakrzepica tętnic lub żył, zapalenie żył lub zakrzepica siatkówki.

Należy zachować ostrożność u pacjentek z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby.

Należy zachować ostrożność u pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, ponieważ może wystąpić kumulacja cyklodekstryn.

Należy dokładnie obserwować pacjentki z depresją stwierdzoną w wywiadzie. Należy rozważyć przerwanie leczenia jeśli objawy pogorszą się.

Ponieważ progesteron może powodować zatrzymywanie płynów w organizmie, dlatego pacjentki ze schorzeniami, na które może mieć wpływ retencja płynów (np. padaczka, migrena, astma, zaburzenia serca lub nerek) wymagają dokładnej obserwacji.

U niewielkiej liczby pacjentek stosujących złożone leki estrogenowo-progesteronowe, obserwowano spadek wrażliwości na insulinę, a tym samym zmniejszenie tolerancji glukozy. Mechanizm ten nie jest znany. Z tego powodu należy dokładnie obserwować pacjentki z cukrzycą podczas stosowania terapii progesteronem (patrz punkt 4.5).

Zastosowanie hormonów płciowych może zwiększyć ryzyko zmian naczyniowych w siatkówce. Aby przeciwdziałać tym późniejszym powikłaniom, należy zachować ostrożność u pacjentek w wieku powyżej 35 lat, pacjentek palących oraz pacjentek ze zwiększonym ryzykiem miażdżycy. Należy przerwać stosowanie produktu w przypadku wystąpienia przemijających napadów niedokrwiennych,

nagłych silnych bólów głowy lub zaburzeń widzenia związanych z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego lub krwawieniem do siatkówki.

Nagłe odstawienie progesteronu może powodować zwiększenie uczucia niepokoju, zmienność nastroju i zwiększoną skłonność do wystąpienia napadów padaczkowych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Prolutex, należy dokonać szczegółowej oceny rodzaju niepłodności u danej pary oraz zbadać czy u kobiety występują przeciwwskazania do ciąży.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki indukujące aktywność wątrobowego układu cytochromu P450 3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, gryzeofulwina, fenobarbital, fenytoina, ziołowe produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]) mogą zwiększać szybkość eliminacji i tym samym zmniejszać biodostępność progesteronu.

Ketokonazol i inne inhibitory cytochromu P450 3A4 mogą zmniejszać szybkość eliminacji i tym samym zwiększać biodostępność progesteronu.

Ponieważ progesteron może mieć wpływ na kontrolę cukrzycy, może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.4).

Progestogeny mogą zahamować metabolizm cyklosporyny prowadząc do zwiększenia stężenia cyklosporyny w osoczu i zwiększyć ryzyko zatrucia.

Nie oceniono działania progesteronu na inne produkty do wstrzyknięć podczas jednoczesnego podawania z produktem Prolutex. Nie zaleca się stosowania z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Produkt leczniczy Prolutex stosowany jest w leczeniu niektórych rodzajów niepłodności (patrz punkt 4.1)

Ciąża

Produkt leczniczy Prolutex jest wskazany do stosowania u kobiet jako lutealne wsparcie w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. ATR) u kobiet bezpłodnych.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dane dotyczące ryzyka wad wrodzonych, w tym zaburzeń płciowych u niemowląt płci męskiej lub żeńskiej, po wewnątrzmacicznej ekspozycji podczas ciąży. Wskaźniki występowania wad wrodzonych, samoistnych poronień i ciąży pozamacicznej obserwowane podczas badań klinicznych były porównywalne ze wskaźnikiem ich występowania w populacji ogólnej, chociaż całkowita ekspozycja jest zbyt niska, aby pozwolić na sformułowanie wniosków.

Karmienie piersią

Progesteron jest wydzielany do mleka ludzkiego i dlatego produkt leczniczy Prolutex nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Prolutex wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Progesteron może powodować senność i (lub) zawroty głowy, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywane działania niepożądane podczas stosowania produktu Prolutex w trakcie badania klinicznego dotyczyły reakcji w miejscu podania oraz zaburzeń piersi, sromu i pochwy.

Poniższa tabela przedstawia główne działania niepożądane u kobiet stosujących produkt Prolutex stwierdzone w kluczowym badaniu klinicznym. Dane uporządkowane są według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class - SOC*) oraz częstości występowania.

Układy i narządy	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia psychiczne			Zaburzenia nastroju
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy Senność
Zaburzenia żołądka i jelit		Wzdęcia Ból brzucha Nudności Wymioty Zaparcia	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Skurcze macicy Krwawienie z pochwy	Nadwrażliwość piersi Ból piersi Upławy z pochwy Świąd sromu i pochwy Uczucie dyskomfortu w obrębie sromu i pochwy Zapalenie sromu i pochwy Zespół hiperstymulacji jajników	Zaburzenia piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania*	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Zmęczenie	Uczucie gorąca Złe samopoczucie Ból

*Zaburzenia w miejscu podania jak podrażnienie, ból, świąd i obrzęk.

Efekt klasy

Poniższe zaburzenia nie zostały opisane w badaniach klinicznych dla produktu Prolutex, ale dla innych produktów z tej grupy leków

Układy i narządy (ang. SOC)	
Zaburzenia psychiczne	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bezsenna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Żółtaczk
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania Objawy przypominające zespół napięcia przedmiesiączkowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka

	Trądzik Nadmierne owłosienie Nadmierne wypadanie włosów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zwiększenie masy ciała Reakcje rzekomoanafilaktyczne

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Duże dawki progesteronu mogą powodować senność.

Leczenie przedawkowania polega na odstawieniu produktu Prolutex oraz odpowiednim leczeniu objawowym i podtrzymującym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Progestageny; pochodne pregnenu
kod ATC: G03DA04

Progesteron jest naturalnie występującym steroidem wydzielanym przez jajniki, łożysko i gruczoły nadnerczy. W obecności odpowiedniego estrogeny, progesteron zmienia proliferacyjne endometrium w endometrium sekrecyjne. Progesteron jest konieczny dla zwiększenia podatności endometrium na zagnieżdżenie się zarodka. Po zagnieżdżeniu się zarodka, progesteron działa w celu podtrzymania ciąży.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Odsetek trwających ciąż po 10 tygodniowym wsparciu lutealnym z zastosowaniem produktu Prolutex w dawce 25 mg na dobę (N=318) u pacjentek, u których przeprowadzono przeniesienie zarodka w badaniu klinicznym III fazy, wyniósł 29,25% (95% CI: 24,25-34,25).

Dzieci i młodzież

EMA uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Prolutex we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży dotyczących określonych wskazań.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Stężenie progesteronu w surowicy zwiększyło się po podaniu podskórnym w dawce 25 mg produktu Prolutex u 12 zdrowych kobiet w fazie postmenopauzalnej. Do jednej godziny po podaniu podskórnym pojedynczej dawki, średnie C_{max} wynosiło $50,7 \pm 16,3$ ng/ml. Stężenie progesteronu

w surowicy zmniejsza się po monowykładniczym rozpadzie i do dwunastej godziny po podaniu średnie stężenie wynosiło $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. Minimalne stężenie w surowicy, $1,4 \pm 0,5$ ng/ml osiągnięte zostało w ciągu 96 godzin. Analizy farmakokinetyki wykazały linearność trzech badanych dawek podskórnych (25 mg, 50 mg, 100 mg).

Po wielokrotnym podaniu dawki 25 mg na dobę we wstrzyknięciu podskórnym, stężenie w stanie stacjonarnym osiągane było w ciągu około 2 dni leczenia produktem Prolutex. Wartości minimalne wynoszące $4,8 \pm 1,1$ ng/ml obserwowano z AUC $346,9 \pm 41,9$ ng*h/ml w dniu jedenastym.

Dystrybucja

U ludzi 96-99% progesteronu wiąże się z białkami osocza takimi jak albumina (50-54%), transkortyna (43-48%), a reszta pozostaje wolna w osoczu. Progesteron przechodzi z krwioobiegu do komórki docelowej poprzez dyfuzję bierną ze względu na zdolność do rozpuszczania w lipidach.

Metabolizm

Progesteron jest pierwotnie metabolizowany w wątrobie głównie do pregnandioli i pregnanolonów. Pregnandiole i pregnanolony sprzęgane są w wątrobie do metabolitów glukuronidowych i siarczanowych.

Metabolity progesteronu wydalone z żółcią mogą ulegać dekoniugacji i być ponownie metabolizowane w jelicie poprzez redukcję, dehydroksylację i epimeryzację.

Eliminacja

Progesteron wydalany jest przez nerki i z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Królikom podawano 6,7 mg/kg na dobę produktu Prolutex przez 7 kolejnych dni we wstrzyknięciu podskórnym i domięśniowym. W miejscowych, makroskopowych i histopatologicznych badaniach nie obserwowano istotnych działań związanych ze wstrzykiwaniem podskórnym i domięśniowo produktu Prolutex.

W badaniu miejsca podania zwierzęta, którym podawano vehiculum i progesteron domięśniowo przez 7 dni miały reakcję w miejscu podania jak obrzęk i stwardnienie mięśni. Częstsze występowanie obrzęku obserwowano u zwierząt, którym podawano produkt Prolutex. Objawy te powiązane były z miejscową martwicą tkanki i reakcją makrofagów, stwierdzonymi w badaniu histopatologicznym. Umiarkowane zwłóknienie wątroby związane z domięśniowym podaniem produktu Prolutex obserwowano po siedmiodniowej obserwacji po leczeniu. Jednakże, żadna z obserwowanych histologicznych zmian nie była znacząca lub rozległa.

Przeprowadzono dłuższe badania dotyczące podawania produktu leczniczego Prolutex w dawce 1 mg/kg na dobę we wstrzyknięciu podskórnym lub 4 mg/kg na dobę we wstrzyknięciu domięśniowym. Nie zanotowano istotnych klinicznie objawów, a mniej istotne objawy były zazwyczaj podobne do tych, występujących po podaniu vehiculum. Badanie histopatologiczne miejsca wstrzyknięcia po 28 dniach leczenia wykazało niewielkie zmiany, które były zazwyczaj podobne u zwierząt przyjmujących vehiculum. W czasie obserwacji po leczeniu (okres 14 dni) nie zaobserwowano zmian związanych z podawaniem produktu Prolutex.

Pozostałe badania przedkliniczne nie wykazały innych efektów niż te, które można wyjaśnić na podstawie znanego profilu hormonalnego progesteronu. Jednak, należy mieć na uwadze, że hormony płciowe takie jak progesteron mogą wspomagać wzrost pewnych hormonozależnych tkanek i guzów.

Ocena ryzyka środowiskowego (ERA)

Substancja czynna – progesteron - stanowi ryzyko dla naturalnego środowiska wodnego, szczególnie dla ryb.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks
Disodu fosforan,
Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Strzykawka z bezbarwnego, silikonowanego szkła z igłą ze stali nierdzewnej, zamkniętą z jednej strony nasadką igły, a z drugiej strony silikonowanym korkiem z gumy bromobutyłowej. Każde pudełko kartonowe zawiera 7 lub 14 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór wyłącznie do użytku jednorazowego.

Nie można podać roztworu, jeśli zawiera on cząstki lub odbarwienia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO