

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prolutex 25 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička (1,112 ml) obsahuje progesteronum 25 mg (teoretická koncentrace 22,48 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Prolutex je indikován u dospělých pacientek pro luteální podporu jako součást léčebného programu asistované reprodukční technologie (ART) u neplodných žen. Přípravek Prolutex je platnou alternativní léčbou u žen, které nemohou používat či nesnáší vaginální přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Injekce 25 mg jednou denně ode dne získání zralého vajíčka, obvykle do 12 týdnů potvrzeného těhotenství.

Pokud jde o indikace u přípravku Prolutex, ty jsou omezeny na ženy v plodném věku, doporučení ohledně dávky pro děti a starší pacientky není vhodné.

Přípravek Prolutex je podáván subkutánně (25 mg) samotnou pacientkou po instruktáži nebo intramuskulárně (25 mg) lékařem.

Zvláštní populace

Starší pacientky

U pacientek starších 65 let nebyly shromažďovány žádné údaje.

Porucha funkce jater a ledvin

S použitím přípravku Prolutex u pacientek s poruchou funkce jater a ledvin nejsou žádné zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Prolutex u dětí (0 až 18 let) nebyla dosud stanovena.

U pediatrické populace nebo u starších pacientek neexistuje žádné relevantní použití přípravku Prolutex při indikaci luteální podpory jako součásti léčebného programu asistované reprodukční technologie (ART) u neplodných žen.

Způsob podání

Léčbu přípravkem Prolutex je nutné zahájit pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou onemocnění fertility.

Přípravek Prolutex je určen k intramuskulárnímu nebo subkutánnímu podání.

Intramuskulární podání

Vyberte vhodnou oblast (femorální kvadriceps pravého či levého stehna). Vybranou oblast otřete tampónem, zaveďte hlubokou injekci (jehla v úhlu 90°). Přípravek je nutno podávat pomalu, aby se minimalizovalo poškození lokální tkáně.

Subkutánní podání

Vyberte vhodnou oblast (přední část stehna, dolní část břicha) otřete vybranou oblast tampónem, pevně sevřete kůži prsty a zaveďte jehlu pod úhlem 45° až 90°. Přípravek je nutno podávat pomalu, aby se minimalizovalo poškození lokální tkáně.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Prolutex by se neměl používat u pacientek s kterýmkoliv z následujících onemocnění:

- Hypersenzitivita na progesteron nebo na kteroukoliv pomocnou látku
- Nediagnostikované krvácení z vagíny
- Známé zamlklé těhotenství nebo ektopické těhotenství
- Závažná porucha funkce jater či jejich onemocnění
- Známé nádorové onemocnění prsu nebo genitálního ústrojí či podezření na něj
- Aktivní arteriální nebo venózní tromboembolismus nebo závažná tromboflebitida nebo tyto příhody v anamnéze
- Porfyrie
- Idiopatická žloutenka v anamnéze, závažný pruritus nebo pemphigoid gestationis během těhotenství

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Prolutex je zapotřebí vysadit, pokud je podezření na jakékoliv z následujících onemocnění: infarkt myokardu, cerebrovaskulární poruchy, arteriální nebo venózní tromboembolismus, tromboflebitida nebo retinální trombóza.

Postupujte opatrně u pacientek s mírnou až středně závažnou hepatickou dysfunkcí.

Postupujte opatrně u pacientek se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin, protože se může objevit kumulace cyklodextrinů.

Pacientky s anamnézou deprese je nutno pečlivě sledovat. Pokud se příznaky zhorší, zvažte vysazení přípravku.

Progesteron může způsobovat do určité míry zadržování tekutin, proto onemocnění, která by tímto faktorem mohla být ovlivněna (např. epilepsie, migréna, astma, porucha funkce srdce či ledvin) vyžadují pečlivé sledování.

U malého počtu pacientek užívajících kombinované estrogenní-progesteronové přípravky byl

pozorován pokles inzulínové senzitivity a tím i tolerance glukózy. Mechanismus tohoto poklesu není znám. Z tohoto důvodu je zapotřebí pečlivě sledovat diabetičky, které užívají progesteronovou terapii (viz bod 4.5).

Používání pohlavních steroidů může také zvýšit riziko retinálních vaskulárních lézí. Proto je zapotřebí opatrnosti u pacientek > 35 let, kuřaček a u pacientek s rizikovými faktory pro aterosklerózu, aby se těmto retinálním komplikacím předešlo. Používání je nutno ukončit v případě tranzientních ischemických příhod, vzniku náhlých závažných bolestí hlavy nebo zhoršení vidění spojeného s papilárním edémem nebo retinálním krvácením.

Náhlé vysazení dávek progesteronu může způsobit zvýšenou úzkost, náladovost a zvýšenou citlivost vůči záchvatům.

Před zahájením léčby přípravkem Prolutex je zapotřebí, aby lékař vyšetřil pacientku a jejího partnera s ohledem na příčiny neplodnosti nebo komplikací těhotenství.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v rekonstituovaném roztoku, to znamená, že je v podstatě “bez sodíku”.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky, o nichž je známo, že indukují jaterní systém cytochromu P450-3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, griseofulvin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (herbální přípravky obsahující hypericum perforatum), mohou zvyšovat rychlost eliminace a tím i snižovat biologickou dostupnost progesteronu.

Naproti tomu ketokonazol a ostatní inhibitory cytochromu P450-3A4 mohou rychlost eliminace snižovat a tím zvyšovat biologickou dostupnost progesteronu.

Protože progesteron může ovlivňovat kontrolu diabetu, může být i nezbytné provést úpravu dávky antidiabetik. (viz bod 4.4).

Progestogeny mohou inhibovat metabolismus cyklosporinu, což vede ke zvýšeným koncentracím cyklosporinu v plazmě a riziku toxicity.

Účinek souběžných injekčních přípravků na expozici progesteronu od přípravku Prolutex nebyl hodnocen. Souběžné používání s jinými léčivy se nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Prolutex je indikován pro luteální podporu jako součást léčebného programu asistované reprodukční technologie (ART) u neplodných žen.

Údaje o riziku vrozených vad včetně abnormalit genitálu u novorozenců mužského nebo ženského pohlaví po intrauterinní expozici během těhotenství jsou omezené a nejednoznačné. Míry výskytu vrozených vad, spontánního potratu a ektopických těhotenství pozorované během klinických hodnocení byly srovnatelné s mírou výskytu příhod popisovanou u celkové populace, ačkoliv celková expozice je příliš nízká na to, aby bylo možné odvozovat nějaké závěry.

Kojení

Progesteron je vylučován do lidského mateřského mléka a přípravek Prolutex by se během kojení neměl používat.

Fertilita

Přípravek Prolutex se používá při léčbě určitých forem neplodnosti (všechny podrobnosti viz bod 4.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Prolutex má mírný až středně silný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Progesteron

může způsobit ospalost a/nebo závratě, proto se řidičkám a osobám obsluhujícím stroje doporučuje postupovat opatrně.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léčiva během léčby přípravkem Prolutex v rámci klinických studií jsou reakce v místě vpichu, onemocnění prsu a vulvovaginální poruchy.

Následující tabulka uvádí hlavní nežádoucí účinky léku u žen léčených přípravkem Prolutex v pivotním klinickém hodnocení. Údaje jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (SOC) a frekvence.

<u>Třída orgánových systémů (SOC)</u>	<u>Velmi časté (≥ 1/10)</u>	<u>Časté (≥ 1/100 až < 1/10)</u>	<u>Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)</u>
Psychiatrické poruchy			Změna nálady
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Závratě, Spavost
Gastrointestinální poruchy		Abdominální distenze, bolest břicha Nevolnost Zvracení Zácpa	Gastrointestinální diskomfort
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Pruritus Vyrážka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Spasmus dělohy Vaginální krvácení	Napětí prsů Bolest prsou Vaginální výtok Vulvovaginální pruritus Vulvovaginální diskomfort Vulvovaginální zánět Ovariální hyperstimulační syndrom	Poruchy prsu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě aplikace*	Hematom v místě vpichu injekce Ztvrdnutí tkáň v místě vpichu injekce Únava	Pocit horkosti, Malátnost Bolest

*Reakce v místě podání, jako jsou podráždění, bolest, pruritus a otok.

Účinky u této třídy

Následující poruchy byly popsány u jiných léků v této třídě léčiv, přestože je pacientky nehlásily v klinických studiích s použitím přípravku Prolutex.

<u>Třída orgánových systémů (SOC)</u>	
Psychiatrické poruchy	Deprese
Poruchy nervového systému	Nespavost

Poruchy jater a žlučových cest	Žloutenka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Poruchy menstruace Premenstruační syndrom
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Úrtikárie, akné, hirsutismus, alopecie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zvýšení tělesné hmotnosti Anafylaktické reakce

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Vysoké dávky progesteronu mohou způsobovat ospalost.

Léčba předávkování spočívá ve vysazení přípravku Prolutex společně se zahájením vhodné symptomatické a podpůrné péče.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulatory pohlavního systému, progestogeny, deriváty pregnen-(4), ATC kód: G03DA04.

Progesteron je přirozeně se vyskytující steroid, který je vylučován vaječníky, placentou a adrenálními žlázami. V přítomnosti adekvátního estrogenu progesteron transformuje proliferativní endometrium na sekreční endometrium. Progesteron je nezbytný ke zvýšení receptivity endometria pro implantaci embrya. Jakmile k implantaci embrya dojde, progesteron zajišťuje udržení těhotenství.

Klinická účinnost a bezpečnost

Průběžné počty výskytu těhotenství po 10týdenní luteální podpoře přípravkem Prolutex 25 mg /den (N = 318) u pacientek s přenosem embrya ve 3. fázi klinického hodnocení byly 29,25 % (95 % CI, 24,25-34,25).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Prolutex u všech podskupin pediatrické populace ve schválených indikacích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Sérové koncentrace progesteronu v séru vzrostly po subkutánním (s.c.) podání 25 mg přípravku Prolutex 12 zdravým ženám po menopauze. Do jedné hodiny po podání jedné s.c. dávky byla průměrná C_{max} $50,7 \pm 16,3$ ng/ml. Koncentrace progesteronu v séru poklesla po monoexponenciálním rozpadu a za dvanáct hodin po podání byla průměrná koncentrace $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. Minimální sérové

koncentrace $1,4 \pm 0,5$ ng/ml bylo dosaženo za 96 hodin. Farmakokinetická analýza prokázala linearitu tří testovaných s.c. dávek (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Po vícenásobném dávkování 25 mg/denně subkutánním podáním bylo dosaženo koncentrací ustáleného stavu přibližně během 2 dnů léčby přípravkem Prolutex. Hodnoty dna $4,8 \pm 1,1$ ng/ml byly pozorovány u AUC $346,9 \pm 41,9$ ng*h/ml 11. den.

Distribuce

U lidí se 96-99 % progesteronu váže na sérové proteiny, jako je albumin (50-54 %) nebo transkortin (43-48 %), zbytek je volně přítomen v plazmě. Díky své rozpustnosti v lipidech progesteron proniká z krevního řečiště do cílových buněk pasivní difuzí.

Biotransformace

Progesteron je primárně metabolizován játry, převážně na pregnanedioly a pregnanolony. Pregnanedioly a pregnanolony se v játrech konjugují na glukuronid a sulfátové metabolity. Progesteronové metabolity, které jsou vylučovány do žluče, mohou projít dekonjugací a mohou se dále metabolizovat ve střevě redukcí, dehydroxylací a epimerizací.

Odbourávání

Progesteron prochází renální a biliární eliminací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Progesteron je dobře známý lidský a zvířecí přirozený reprodukční steroidní hormon, u nějž nejsou známy žádné toxické účinky. Proto nebyly provedeny žádné studie toxicity.

Králici byli léčeni 6.7 mg/kg/den přípravkem Prolutex až po 7 po sobě jdoucích dnů s.c. a i.m. injekcí. Při lokálním, makroskopickém a histopatologickém vyšetření nebyl pozorován žádný významný účinek na léčbu přípravkem Prolutex s.c. cestou.

Při lokálním vyšetření zvířata, která dostávala vehikulum a progesteron i.m. cestou po 7 dnů vykazovala slabou lokální reakci, jako je hematom nebo červené ztvrdnutí svalu. Vyšší výskyt edému byl pozorován u zvířat, jimž byl podáván přípravek Prolutex. Tyto známky korelují s lokální nekrózou tkáně a makrofágovou odezvou při histopatologickém vyšetření. S intramuskulárním podáním přípravku Prolutex byla spojena středně silná fibróza po sedmidenním pozorovacím období po léčbě. Nicméně žádná z pozorovaných histologických změn nebyla význačná nebo rozsáhlá.

Dlouhodobější studie byla provedena s podáním přípravku Prolutex při 1 mg/kg/den s.c. nebo při 4 mg/kg/den i.m. Nebyly zaznamenány žádné toxikologicky důležité klinické známky a byly pozorovány slabé známky celkově podobné známkám spojeným s podáváním vehikula. Histopatologické vyšetření míst vpichu injekce po 28 dnech léčby odhalilo slabé změny, které byly celkově podobné změnám u zvířat, jimž bylo podáváno vehikulum. Po pozorovací lhůtě po léčbě (14 dnů) nenastaly žádné změny spojované s injekcí přípravku Prolutex.

Ostatní preklinické studie neodhalily jiné účinky než ty, které lze vysvětlit na základě známého hormonálního profilu progesteronu. Je však nutno mít stále na paměti, že pohlavní steroidy, jako je progesteron, mohou podporovat růst určitých hormonálně dependentních tkání a tumorů.

Aktivní látka progesteron představuje riziko pro životní prostředí, a to konkrétně pro vodní prostředí, zejména pro ryby.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex,
Hydrogenfosforečnan sodný,
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Tento léčivý přípravek se musí použít ihned po prvním otevření: jakýkoliv zbývající roztok se musí zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla typu I uzavřená brombutylovou zátkou, hliníkové těsnění a odlamovací „flip-off“ víčko.

Jedno balení obsahuje 1, 7 nebo 14 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok je pouze pro jednorázové použití.

Všechny i.m. injekce smí podávat pouze zdravotník.

Roztok nepodávejte, pokud obsahuje částice nebo má změněnou barvu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

IBSA Slovakia s.r.o.
Mýtna 42
811 07 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/328/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 8. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 7. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 11. 2023