

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Prolutex 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka (1,112 ml) obsahuje 25 mg progesterónu (22,48 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

Číry bezfarebný roztok, v podstate bez viditeľných častíc.

Roztok má osmolalitu približne 250 mOsmol/kg a pH medzi 5 a 8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prolutex je indikovaný u dospelých na luteálnu podporu ako súčasť liečebného programu technológie asistovanej reprodukcie (ART) pre neplodné ženy, ktoré nemôžu používať alebo netolerujú vaginálne prípravky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Jedna 25 mg injekcia denne odo dňa odberu vajíčka, zvyčajne až do 12. týždňa potvrdenej gravidity.

Keďže indikácie pre Prolutex sa obmedzujú na ženy vo fertilnom veku, odporúčanie dávkovania pre deti a staršie osoby nie je vhodné.

Prolutex podáva subkutánne (25 mg) pacientka sama po zaškolení alebo zdravotnícky pracovník alebo lekár.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Neboli získané žiadne klinické údaje u pacientok starších ako 65 rokov.

Poruchy funkcie obličiek a pečene

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním Prolutexu u pacientok s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Prolutexu u detí (od 0 do 18 rokov) nebola stanovená.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Prolutexu v pediatrickej populácii ani u starších osôb pri indikácii na luteálnu podporu v rámci liečebného programu technológie asistovanej reprodukcie (ART) pre neplodné ženy.

Spôsob podávania

Liečba Prolutexom sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou problémov neplodnosti.

Prolutex je určený na subkutánne podanie.

Vyberte si vhodnú oblasť (predná časť stehna, podbruško), potrite oblasť tampónom, pevne stlačte kožu k sebe a vpichnete ihlu pod 45° až 90° uhlom. Liek sa musí aplikovať pomaly, aby sa minimalizovalo lokálne poškodenie tkaniva.

Každá naplnená injekčná striekačka je len pre jednorazové podanie.

4.3 Kontraindikácie

Prolutex sa nemá používať u osôb s niektorým z nasledujúcich stavov:

- precitlivenosť na progesterón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- nediagnostikované krvácanie z pošvy
- zistený zamlknutý potrat alebo mimomaternicové tehotenstvo
- závažná dysfunkcia alebo ochorenie pečene
- zistený alebo suspektný karcinóm prsníka alebo rakovina pohlavného ústrojenstva
- akútny arteriálny alebo venózný trombembolizmus alebo závažná tromboflebitída, alebo anamnéza týchto udalostí
- porfýria
- anamnéza idiopatickej žltacky, závažného svrbenia alebo *pemphigoid gestationis* počas tehotenstva.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Prolutex sa má vysadiť pri podozrení na niektorý z nasledujúcich stavov: infarkt myokardu, cerebrovaskulárne poruchy, arteriálny alebo venózný trombembolizmus, tromboflebitída alebo trombóza sietnice.

Opatrnosť sa odporúča u pacientok s miernou až stredne závažnou dysfunkciou pečene.

Opatrnosť sa odporúča u pacientok so stredne závažnou až závažnou renálnou dysfunkciou, pretože sa môže vyskytnúť akumulácia cyklodextrínov.

Pacientky s depresiou v anamnéze musia byť pod prísny dohľadom. Pri zhoršení príznakov zvážte vysadenie lieku.

Keďže progesterón môže spôsobovať určitý stupeň retencie tekutín, starostlivé sledovanie je potrebné pri stavoch, ktoré by mohli byť ovplyvnené týmto faktorom (napr. epilepsia, migréna, astma, srdcová alebo renálna dysfunkcia).

Pokles citlivosti na inzulín a tým aj tolerancie na glukózu bol pozorovaný u malého počtu pacientok používajúcich liekovú kombináciu estrogénu s progestogénom. Mechanizmus tohto poklesu nie je známy. Z tohto dôvodu si pacientky s cukrovkou vyžadujú v priebehu progesterónovej liečby starostlivý dohľad (pozri časť 4.5).

Pohlavný hormón môže tiež zvyšovať riziko sietnicových cievnych lézií. Ak chcete predísť takýmto neskorším komplikáciám, je potrebná opatrnosť u pacientok starších ako 35 rokov, u fajčiarok a u pacientok s rizikovými faktormi aterosklerózy. Používanie má byť ukončené v prípade prechodných ischemických príhod, náhlych závažných bolestí hlavy alebo poškodeniach zraku súvisiacich s papilárnym edémom alebo krvácaním do sietnice.

Náhle vysadenie podávania progesterónu môže spôsobiť zvýšenú úzkosť, náladovosť a zvýšenú náchylnosť na epileptické záchvaty.

Pred začatím liečby Prolutexom musí pacientku a jej partnera vyšetrit' lekár na príčiny neplodnosti alebo na komplikácie tehotenstva.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky, o ktorých je známe, že indukujú pečenev' cytochrómov' systém P450-3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, grizeofulvín, fenobarbital, fenytoín alebo prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu zvyšovať rýchlosť vylučovania a znížiť tak biologickú dostupnosť progesterónu.

Naopak, ketokonazol a iné inhibítory cytochrómu P450-3A4 môžu zasa znížiť rýchlosť vylučovania a zvyšovať tak biologickú dostupnosť progesterónu.

Keďže progesterón môže ovplyvňovať diabetickú reguláciu, môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika (pozri bod 4.4).

Progestogény môžu inhibovať metabolizmus cyklosporínu a viesť k zvýšeným koncentráciám cyklosporínu v plazme a k riziku toxicity.

Účinok súbežne injekčne podávaných liekov na expozíciu progesterónu z Prolutexu nebol hodnotený. Súbežné používanie s inými liekmi sa neodporúča.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Prolutex sa používa na liečbu niektorých foriem neplodnosti (úplné informácie pozri v časti 4.1).

Gravidita

Prolutex je indikovaný na luteálnu podporu ako súčasť liečebného programu technológie asistovanej reprodukcie (ART) pre neplodné ženy.

K dispozícii sú len obmedzené a nepreukázateľné údaje o riziku vrodených anomálií, vrátane abnormalít pohlavných orgánov dočiat mužského alebo ženského pohlavia, po vnútromaternicovej expozícii počas tehotenstva. Výskyt vrodených anomálií, spontánnych potratov a mimomaternicového tehotenstva, pozorovaných počas klinického skúšania bol porovnateľný s ich výskytom popisovaným vo všeobecnej populácii, hoci celková expozícia je príliš nízka na to, aby umožňovala robiť závery.

Laktácia

Progesterón je vylučovaný do materského mlieka a Prolutex sa nemá používať počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Prolutex má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Progesterón môže spôsobovať ospalosť a/alebo závraty, preto sa odporúča zvýšená opatrnosť pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami počas liečby Prolutexom v klinickom skúšaní sú reakcie v mieste podania, poruchy funkcie prsníkov a vulvo-vaginálne poruchy.

V nižšie uvedenej tabuľke sa uvádzajú hlavné nežiaduce reakcie na liek u žien liečených Prolutexom v pivotnom klinickom skúšaní. Údaje sú zoradené podľa tried orgánových systémov (TOS) a frekvencie.

<u>Trieda orgánových systémov (TOS)</u>	<u>Veľmi časté (≥1/10)</u>	<u>Časté (≥1/100 až <1/10)</u>	<u>Menej časté (≥1/1000 až <1/100)</u>
Psychické poruchy			Zmenená nálada
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Závraty Ospalosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Abdominálna distenzia Bolesť brucha Nauzea Vracanie Zápcha	Gastrointestinálne poruchy
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Svrbenie Vyrážka
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Kŕče maternice Krvácanie z pošvy	Citlivosť prsníkov Bolesť prsníkov Výtok z pošvy Vulvovaginálne svrbenie Vulvovaginálny dyskomfort Vulvovaginálny zápal Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)	Poruchy prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania*	Hematóm v mieste vpichu Indurácia v mieste vpichu Únava	Pocit horúčavy Nevolnosť Bolesť

*Reakcie v mieste podania, ako je podráždenie, bolesť, svrbenie a opuch

Účinky vrámci liekovej triedy

Nasledujúce poruchy, hoci neboli hlásené u pacientok používajúcich Prolutex v rámci klinických skúšaní, boli popísané u iných liekov z tejto triedy liekov.

<u>Trieda orgánových systémov (TOS)</u>	
Psychické poruchy	Depresia
Poruchy nervového systému	Nespavosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Žltáčka
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menštruačné poruchy Predmenštruačný syndróm
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Žihľavka, akné, hirsutizmus, alopecia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Priberanie na váhe Anafylaktoidné reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Vysoké dávky progesterónu môžu spôsobovať ospalosť.

Liečba predávkovania spočíva vo vysadení Prolutexu spojenom s nasadením vhodnej symptomatickej a podpornej liečby.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému; progestogény; deriváty pregnénu-(4); ATC kód: G03DA04.

Progesterón je prirodzene sa vyskytujúci hormón vylučovaný vaječníkmi, placentou a nadobličkami. V prítomnosti vhodného estrogénu, progesterón transformuje proliferatívne endometrium na sekrečné endometrium. Progesterón je potrebný na zvýšenie vnímavosti endometria pred implantáciou embrya. Po implantovaní embrya progesterón pôsobí na udržanie tehotenstva.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Priebežné podiely otehotnenia po 10-týždňovej luteálnej podpore Prolutexom 25 mg/denne (N = 318) u pacientok, ktoré absolvovali transfer embryí v III. fáze klinického skúšania, dosiahli 29,25 % (95 % interval spoľahlivosti: 24,25 - 34,25).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Prolutexom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri registrovaných indikáciách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní 25 mg Prolutexu 12 zdravým ženám po menopauze sa sérové koncentrácie progesterónu zvýšili. Jednu hodinu po subkutánnom podaní jednej dávky bola priemerná C_{max} $50,7 \pm 16,3$ ng/ml. Sérová koncentrácia progesterónu klesala monoexponenciálne. Dvanásť hodín po podaní bola priemerná koncentrácia $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. Minimálna koncentrácia v sére, $1,4 \pm 0,5$ ng/ml, sa dosiahla po 96. hodinách. Farmakokinetické analýzy preukázali linearitu troch subkutánne podaných skúšobných dávok (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 25 mg/denne sa rovnovážny stav koncentrácií dosiahol približne po 2 dňoch liečby Prolutexom. Ustálené hodnoty $4,8 \pm 1,1$ ng/ml boli na ploche pod krivkou (AUC) $346,9 \pm 41,9$ ng*hod/ml pozorované na 11. deň.

Distribúcia

U ľudí sa 96 - 99 % progesterónu viaže na sérové proteíny ako je albumín (50 - 54 %) alebo transkortín (43 - 48 %) a zvyšok je voľný v plazme. Vzhľadom na jeho rozpustnosť v lipidoch progesterón prechádza pasívnou difúziou z krvného riečiska do svojich cieľových buniek.

Biotransformácia

Progesterón sa metabolizuje primárne v pečeni prevažne na pregnanedioly a pregnanolóny. Pregnanedioly a pregnanolóny sú v pečeni konjugované na glukuronidové a sulfátové metabolity. Metabolity progesterónu, ktoré sa vylučujú do žlče, sa môžu dekonjugovať a ďalej metabolizovať v črevách redukciou, dehydroxyláciou a epimerizáciou.

Eliminácia

Progesterón sa vylučuje obličkami a žlčou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie lokálnej tolerancie a toxicity po opakovanom podávaní vykonané s Prolutexom potvrdili bezpečnostný profil lieku.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika ukázali, že progesterón môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylbetadex
hydrogenfosforečnan sodný
dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Silikónová bezfarebná sklenená striekačka s nasadenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele, uzavretá na jednom konci krytom ihly a na druhom konci silikónovou bromobutylovou piestovou zátkou. Každé kartónové balenie obsahuje 7 alebo 14 naplnených injekčných striekačiek.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok je určený len na jednorazové použitie.
Roztok sa nesmie podávať, ak obsahuje častice alebo ak má inú farbu.
Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0010/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2024/05796-ZME

Dátum prvej registrácie: 30. januára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025