

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prolutex 25 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo (1,112 ml) sisältää 25 mg progesteronia (teoreettinen pitoisuus 22,48 mg/ml). Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.
Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Prolutex on tarkoitettu luteaaliseksi tueksi lapsettomuushoitojen (Assisted Reproductive Technology, ART) osana hedelmättömille aikuisille naisille, jotka eivät pysty käyttämään tai eivät siedä emättimeen annettavia valmisteita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Kerran vuorokaudessa 25 mg:n injektio munasolujen keräyspäivästä alkaen, yleensä vahvistetun raskauden 12. viikolle asti.

Koska Prolutex -lääkevalmisteen käyttöaiheet rajoittuvat hedelmällisessä iässä oleviin naisiin, lasten ja vanhusten annostussuositukset eivät ole asianmukaisia.

Potilas voi pistää Prolutex -valmisteen ihon alle (25 mg) itse ohjauksen jälkeen, tai lääkäri voi antaa sen injektiona lihakseen (25 mg).

Eritysisryhmät

Vanhukset

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole kerätty kliinisiä tietoja.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Prolutex -valmisteen käytöstä ei ole kokemusta maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriiset potilaat

Prolutex -lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten (0–18 vuoden ikäisten) hoidossa ei ole varmistettu.

Ei ole asianmukaista käyttää Prolutex -valmistettä pediatriisille potilaille eikä vanhuksille luteaalisen tuen käyttöaiheessa hedelmättömien naisten lapsettomuushoitojen (ART) osana.

Antotapa

Prolutex -hoito tulee aloittaa hedelmällisyysongelmien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Prolutex on tarkoitettu annettavaksi lihakseen tai ihon alle.

Anto lihakseen

Valitse sopiva alue (oikean tai vasemman reiden nelipäinen reisilihas). Pyyhi valittu alue ja vie neula syvälle kudokseen (90 asteen kulmassa). Valmiste tulee pistää hitaasti paikallisten kudosaaurioiden minimoimiseksi.

Anto ihon alle

Valitse sopiva alue (reiden etuosa, alavatsa), pyyhi valittu alue, purista iho napakasti poimulle ja työnnä neula kudokseen 45–90 asteen kulmassa. Valmiste tulee pistää hitaasti paikallisten kudosaaurioiden minimoimiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Prolutex -lääkevalmistetta ei tule käyttää henkilöillä, joilla esiintyy seuraavia oireita tai sairauksia:

- Yliherkkyys progesteronille tai apuaineille
- Diagnosoimaton verenvuoto emättimestä
- Tiedossa oleva keskeytynyt keskenmeno tai kohdunulkoisen raskaus
- Vaikea maksan toimintahäiriö tai sairaus
- Tunnettu tai epäilty rintasyöpä tai sukuelinten syöpä
- Aktiivinen valtimo- tai laskimotromboembolia tai vaikea tromboflebiitti tai anamneesissa näitä tapahtumia
- Porfyria
- Aikaisempi idiopaattinen ikterus, vaikea kutina tai raskauspempfigoidi raskauden aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Prolutex -lääkevalmisteen käyttö tulee lopettaa, jos epäillään jotakin seuraavista: sydäninfarkti, aivoverenkierron häiriöt, valtimo- tai laskimotromboembolia, tromboflebiitti tai verkkokalvon tromboosi.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan toimintahäiriö, koska syklodekstriinien kertymistä voi esiintyä.

Potilaita, joilla on anamneesissa masennusta, on tarkkailtava huolellisesti. Valmisteen käytön lopettamista harkitaan, jos oireet pahenevat.

Koska progesteroni voi aiheuttaa jonkin verran nesteen kertymistä, tiloja, joihin tämä voi vaikuttaa (esim. epilepsia, migreeni, astma, sydämen tai munuaisten toimintahäiriöt), on seurattava huolellisesti.

Insuliiniherkkyyden huononemista ja siten glukoosinsiedon heikkenemistä on havaittu pienellä määrällä potilaita, jotka käyttivät estrogeeni–progestiini-yhdistelmälääkkeitä. Tämän vähenemisen mekanismia ei tunneta. Tästä syystä diabetesta sairastavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti progesteronihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Sukupuolisteroidien käyttö voi myös lisätä verkkokalvon verisuonivaurioiden riskiä. Näiden komplikaatioiden ehkäisemiseksi on noudatettava varovaisuutta yli 35-vuotiailla käyttäjillä, tupakoitsijoilla ja niillä, joilla on ateroskleroosin riskitekijöitä. Käyttö on lopetettava, jos ilmenee ohimeneviä iskeemisiä tapahtumia, äkillistä vaikeaa päänsärkyä tai näön heikkenemistä, johon liittyy papillaturvotusta tai verkkokalvon verenvuotoa.

Progesteronin käytön äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa lisääntynyttä ahdistusta, mielialan vaihteluita ja lisääntynyttä alttiutta kouristuskohtauksille.

Ennen Prolutex -hoidon aloittamista lääkärin on tutkittava potilas ja hänen kumppaninsa hedelmättömyyttä tai raskauskomplikaatioita aiheuttavien tekijöiden varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeet, joiden tiedetään indusoivan maksan sytokromi P450 3A4 -toimintaa (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, griseofulviini, fenobarbitaali, fenytoiini tai mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*] sisältävät rohdosvalmisteet), voivat nopeuttaa eliminaatiota ja pienentää siten progesteronin biologista hyötyosuutta.

Sitä vastoin ketokonatsoli ja muut sytokromi P450 3A4:n estäjät voivat vähentää eliminaationopeutta ja lisätä siten progesteronin biologista hyötyosuutta.

Koska progesteroni voi vaikuttaa diabeteksen hoitotasapainoon, diabeteslääkityksen annostusta voidaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4).

Progestageenit voivat estää siklosporiinin metaboliaa, mikä johtaa plasman siklosporiinipitoisuuksien kasvuun ja toksisuusriskiin.

Samanaikaisten injektio- ja luteaalisten valmisteiden vaikutusta Prolutex -lääkevalmisteen tuottamaan progesteronialtistukseen ei ole arvioitu. Samanaikaista käyttöä muiden lääkkeiden kanssa ei suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Prolutex -lääkevalmistetta käytetään eräiden hedelmättömyysmuotojen hoidossa (ks. tarkemmat tiedot kohdasta 4.1).

Raskaus

Prolutex on tarkoitettu luteaaliseksi tueksi lapsettomuushoitojen (Assisted Reproductive Technology, ART) osana hedelmättömille naisille.

Raskausaikaisen kohdunsisäisen altistumisen jälkeisestä synnynnäisten anomalioiden, mm. poika- tai tyttölapsilla todettavien sukuelinanomalioiden, riskistä on niukasti tietoa, eikä tietojen perusteella pystytä tekemään johtopäätöksiä. Kliinisessä tutkimuksessa havaitut synnynnäisten poikkeavuuksien, spontaanien keskenmenojen ja kohdunulkoisten raskauksien määrät olivat verrattavissa koko väestössä kuvattuihin tapahtumamääriin, mutta kokonaisaltistus on liian pieni johtopäätösten tekemiseksi.

Imetys

Progesteroni erittyy ihmisen rintamaitoon. Prolutex -lääkevalmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Prolutex -lääkevalmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Progesteroni voi aiheuttaa uneliaisuutta ja/tai huimausta, joten ajoneuvoja kuljettavien ja koneita käyttävien henkilöiden on aiheellista noudattaa varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset Prolutex -lääkevalmisteen kliinisessä tutkimuksessa ovat antokohdan reaktiot ja rintojen, ulkosynnyttimien ja emättimen häiriöt.

Alla olevassa taulukossa on esitetty tärkeimmät Prolutex -lääkevalmisteella hoidetuilla naisilla todetut haittavaikutukset kliinisessä avaintutkimuksessa. Tiedot ilmaistaan elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

<u><i>Elinjärjestelmä</i></u>	<u><i>Hyvin yleinen</i></u> ($\geq 1/10$)	<u><i>Yleinen</i></u> ($\geq 1/100, <1/10$)	<u><i>Melko harvinainen</i></u> ($\geq 1/1\ 000, <1/100$)
Psykkiset häiriöt			Muuttunut mieliala
Hermosto		Päänsärky	Huimaus, Uneliaisuus
Ruoansulatuselimistö		Vatsan turvotus Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu Ummetus	Ruoansulatuskanavan häiriöt
Iho ja ihonalainen kudus			Kutina Ihottuma
Sukupuolielimet ja rinnat	Kohdun spasmi Emättimen verenvuoto	Rintojen arkuus Rintojen kipu Eritevuoto emättimestä Ulkosynnyttimien/ emättimen kutina Ulkosynnyttimien/ emättimen epämukavuus Ulkosynnyttimien/ emättimen tulehdus Munasarjojen hyperstimulaatio- oireyhtymä	Rintojen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Antopaikan reaktiot*	Pistoskohdan hematooma Pistoskohdan kovettuma Väsytys	Kuumotus, Yleinen sairautentunne Kipu

* Antopaikan reaktiot, kuten ärsytys, kipu, kutina ja turvotus.

Luokkavaikutukset

Seuraavia häiriöitä ei ole ilmoitettu Prolutex -lääkevalmistetta kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla, mutta niitä on kuvattu tämän lääkeryhmän muiden lääkkeiden yhteydessä.

<u><i>Elinjärjestelmä</i></u>	
Psykkiset häiriöt	Masennus
Hermosto	Unettomuus
Maksa ja sappi	Ikterus
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautishäiriöt Premenstruaalinen oireyhtymä
Iho ja ihonalainen kudus	Nokkosihottuma, akne, hirsutismi, hiustenlähtö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Painonnousu Anafylaktoidiset reaktiot

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suuret progesteroniannokset voivat aiheuttaa uneliaisuutta.

Yliannostuksen hoitona on Prolutex -hoidon lopettaminen ja asianmukaisen oireenmukaisen ja elintoimintoja tukevan hoidon aloittaminen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet; Progestageenit; Pregneeni-(4)-johdokset, ATC-koodi: G03DA04.

Progesteroni on luontaisesti esiintyvä steroidi, jota erittävät munasarjat, istukka ja lisämunuaiset. Riittävän estrogeenivaikutuksen yhteydessä progesteroni saa proliferatiivisen kohdun limakalvon muuntumaan sekretoriseksi endometriumkudokseksi. Progesteroni on välttämätöntä, jotta kohdun limakalvo pystyy paremmin ottamaan vastaan implantoituvan alkion. Kun alkio on implantoitunut, progesteroni ylläpitää raskautta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Prolutex -valmisteella (25 mg/vrk; N = 318) toteutetun 10 viikon luteaalisen tuen jälkeen edelleen jatkuvien raskauksien osuus potilailla, joille oli tehty alkionsiirto vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa, oli 29,25 % (95%:n luottamusväli: 24,25; 34,25).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Prolutex -valmisteen käytöstä sallittujen käyttöaiheiden hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Seerumin progesteronipitoisuudet nousivat, kun Prolutex -valmistetta annettiin 25 mg:n injektiona ihon alle 12 terveelle postmenopausaaliselle naiselle. Tunnin kuluttua kerta-annoksen antamisesta ihon alle C_{max} -keskiarvo oli $50,7 \pm 16,3$ ng/ml. Progesteronipitoisuus seerumissa pieni monoeksponentiaalisesti, ja 12 tuntia annon jälkeen pitoisuuskeskiarvo oli $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. Pienin pitoisuus seerumissa, $1,4 \pm 0,5$ ng/ml, saavutettiin 96 tunnin ajankohtana. Farmakokineettinen analyysi osoitti kolmen testatun ihon alle annetun annoksen (25 mg, 50 mg ja 100 mg) lineaarisuuden.

Kun valmistetta annettiin toistuvasti 25 mg/vrk ihon alle, vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin noin 2 päivän Prolutex -hoidon aikana. Päivänä 11 havaitut jäännöspitoisuudet olivat $4,8 \pm 1,1$ ng/ml ja havaitut AUC-arvot $346,9 \pm 41,9$ ng * h/ml.

Jakautuminen

Ihmisillä 96–99% progesteronista sitoutuu seerumin proteiineihin, kuten albumiiniin (50–54%) tai transkortiiniin (43–48%), ja loppuosa esiintyy vapaana plasmassa. Lipidiliukoisuuden ansiosta progesteroni siirtyy verenkierrosta kohdesoluihin passiivisen diffuusion kautta.

Biotransformaatio

Progesteroni metaboloituu pääasiassa maksassa lähinnä pregnaanidioleiksi ja pregnanoloneiksi. Pregnaanidiolit ja pregnanolonit konjugoituvat maksassa glukuronidi- ja sulfaattimetaboliiteiksi. Sappeen erittyvät progesteronimetaboliitit voivat dekonjugoitua ja metaboloitua edelleen suolistossa pelkistymisen, dehydroksylaation ja epimerisoitumisen kautta.

Eliminaatio

Progesteroni eliminoituu munuaisten ja sapen kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaniineille annettiin Prolutex -lääkevalmistetta 6,7 mg/kg/vrk enintään 7 peräkkäisenä päivänä injektiona ihon alle tai lihakseen. Prolutex -valmisteen anto ihon alle ei aiheuttanut merkittävää vaikutusta paikallisen, makroskooppisen eikä histopatologisen tutkimuksen perusteella.

Paikallisissa tutkimuksissa eläimillä, joille annettiin vehikkeliä ja progesteronia lihakseen 7 päivän ajan, todettiin lievä paikallinen reaktio, kuten hematooma tai punoittava kovettuma lihaksessa. Turvotuksen ilmaantuvuus oli suurempi eläimillä, joille annettiin Prolutex -lääkevalmistetta. Nämä löydökset korreloivat histopatologisessa tutkimuksessa todettavan paikallisen kudoksen nekroosin ja makrofagivasteen kanssa. Prolutex -lääkevalmisteen anto lihakseen oli yhteydessä kohtalaiseen fibroosimuodostukseen seitsemän päivän pituisen hoidon jälkeisen tarkkailujakson jälkeen. Mikään havaituista histologisista muutoksista ei kuitenkaan ollut merkittävä tai laaja.

Pitkäaikaistutkimuksessa Prolutex -lääkevalmistetta annettiin 1 mg/kg/vrk ihon alle tai 4 mg/kg/vrk lihakseen. Mitään toksikologisesti merkittäviä kliinisiä oireita ei kirjattu, ja havaitut vähäiset oireet olivat yleensä samanlaisia kuin vehikkeliä saaneilla. Injektiokohtien histopatologisessa tutkimuksessa 28 päivän hoidon jälkeen havaittiin pieniä muutoksia, jotka olivat yleensä samanlaisia kuin vehikkeliä saaneilla eläimillä. Hoidon jälkeisen tarkkailujakson (14 päivää) jälkeen ei todettu Prolutex -injektioihin liittyviä muutoksia.

Muissa prekliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu muita vaikutuksia kuin ne, jotka voidaan selittää progesteronin tunnetun hormoniprofiilin perusteella. On kuitenkin pidettävä mielessä, että sukupuolisteroidit, kuten progesteroni, voivat edistää tiettyjen hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

Vaikuttava aine progesteroni aiheuttaa ympäristöön kohdistuvan riskin vesieliöille, erityisesti kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyylibeetadeksi,
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Lääkevalmiste on käytettävä heti avaamisen jälkeen: kaikki yli jäävä liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Väritön tyypin I lasinen injektiopullo, jossa on bromobutyylikumitulppa, alumiinisinetti ja nostokorkki. Jokainen pakkaus sisältää 1, 7 tai 14 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Liuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Terveydenhuollon ammattilaisen on annettava kaikki lihakseen annettavat injektiot.

Liuosta ei saa antaa, jos siinä on hiukkasia tai värimuutoksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

IBSA Farmaceutici Italia srl
Via Martiri di Cefalonia, 2
26900 Lodi (Italia)

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38256

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.04.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prolutex 25 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska (1,112 ml) innehåller 25 mg progesteron (teoretisk koncentration 22,48 mg/ml). För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Prolutex är indicerat hos vuxna som lutealfasstöd som en del av ett behandlingsprogram för assisterad befruktning (Assisted Reproductive Technology, ART) hos infertila kvinnor som inte kan använda eller inte tolererar vaginala preparat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Injektion av 25 mg en gång dagligen från dagen för oocytaspiration, vanligtvis fram till 12 veckors bekräftad graviditet.

Eftersom indikationerna för Prolutex är begränsade till kvinnor i fertil ålder, är doseringsrekommendationer för barn och äldre inte tillämpliga.

Prolutex ges subkutant (25 mg) av patienten själv efter instruktion eller intramuskulärt (25 mg) av läkare.

Särskilda populationer

Äldre

Inga kliniska data har samlats in hos patienter över 65 år.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av Prolutex hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Prolutex för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts.

Det finns ingen relevant användning av Prolutex hos den pediatrika populationen eller hos äldre på indikationen lutealfasstöd som en del av ett behandlingsprogram för assisterad befruktning (ART) hos infertila kvinnor.

Administreringsätt

Behandling med Prolutex bör initieras under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsproblem.

Prolutex är avsedd för intramuskulär eller subkutan administrering.

Intramuskulär administrering

Välj ett lämpligt område (femoral quadriceps i höger eller vänster lår). Rengör det föreslagna området och ge in en djup injektion (nål i en vinkel på 90°). Produkten ska injiceras långsamt för att minimera lokal vävnadsskada.

Subkutan administrering

Välj ett lämpligt område (framsidan av låret, nedre delen av buken), rengör det föreslagna området, nyp ihop huden ordentligt och för in nålen i en vinkel på 45° till 90°. Produkten ska injiceras långsamt för att minimera lokal vävnadsskada.

4.3 Kontraindikationer

Prolutex ska inte användas till individer med något av följande tillstånd:

- Överkänslighet mot progesteron eller mot något hjälpämne
- Odiagnostiserad vaginal blödning
- Känt uteblivet missfall eller utomkvedshavandeskap
- Allvarligt nedsatt leverfunktion eller -sjukdom
- Känd eller misstänkt cancer i bröst eller könsorgan
- Aktiv arteriell eller venös tromboembolism eller svår tromboflebit, eller en sjukhistoria av sådana händelser
- Porfyri
- En sjukhistoria av idiopatisk gulsot, svår klåda eller pemfigoid gestationis under graviditet.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingen med Prolutex bör avbrytas om något av följande tillstånd misstänks: hjärtinfarkt, cerebrovaskulär sjukdom, arteriell eller venös tromboembolism, tromboflebit eller retinal trombos.

Försiktighet är indicerad hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion. Försiktighet är indicerad hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion eftersom ackumulering av cyklodextriner kan förekomma.

Patienter med depression i anamnesen måste följas noggrant. Överväg att avbryta behandlingen om symtomen förvärras.

Eftersom progesteron kan orsaka en viss vätskeretention, kräver tillstånd som kan påverkas av detta (t.ex. epilepsi, migrän, astma, nedsatt hjärt- eller njurfunktion) noggrann observation.

En minskning av insulinkänsligheten och därmed glukostoleransen har observerats hos ett litet antal patienter som fått östrogen-progestogen-kombinationsläkemedel. Mekanismen för denna minskning är inte känd. Av denna anledning bör diabetespatienter observeras noggrant när de får progesteronbehandling (se avsnitt 4.5).

Användning av könssteroider kan också öka risken för retinala vaskulära lesioner. För att förhindra dessa senare komplikationer måste försiktighet iakttas hos användare >35 år, hos rökare och hos dem med riskfaktorer för ateroskleros. Användningen bör avslutas vid övergående ischemisk händelse, uppträdande av plötslig svår huvudvärk, eller vid synskador relaterade till papillärt ödem eller retinal blödning.

Ett plötsligt avbrott av behandlingen med progesteron kan orsaka ökad ångest, humörsvängningar och ökad känslighet för kramper.

Innan du börjar behandlingen med Prolutex bör patienten och hennes partner bedömas av en läkare rörande orsakerna till infertiliteten eller graviditetskomplikationerna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som är kända för att inducera levercytokrom-P450-3A4-systemet (t.ex. rifampicin, karbamazepin, griseofulvin, fenobarbital, fenytoin eller johannesört (*Hypericum perforatum*-innehållande växtbaserade produkter) kan öka eliminationshastigheten och därmed minska biotillgängligheten för progesteron.

Däremot kan ketokonazol och andra hämmare av cytokrom P450-3A4 minska eliminationshastigheten och därigenom öka biotillgängligheten för progesteron.

Eftersom progesteron kan påverka diabetisk kontroll kan en justering av den antidiabetiska dosen krävas (se avsnitt 4.4).

Progestogener kan hämma ciklosporinmetabolismen, vilket leder till ökade ciklosporinkoncentrationer i plasma och en risk för toxicitet.

Effekten på exponeringen av progesteron från Prolutex av samtidigt givna injektionsläkemedel har inte utvärderats. Samtidig användning med andra läkemedel rekommenderas inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Prolutex används vid behandling av vissa former av infertilitet (se avsnitt 4.1 för fullständig information).

Graviditet

Prolutex är indicerat som lutealfasstöd som en del av ett behandlingsprogram för assisterad befruktning, ART (Assisted Reproductive Technology), hos infertila kvinnor.

Det finns begränsade och ofullständiga data om risken för medfödda anomalier, inklusive könsstörningar, hos manliga eller kvinnliga spädbarn, efter intrauterin exponering under graviditeten. Frekvensen av medfödda anomalier, spontan abort och ektopisk graviditet observerade under klinisk prövning var jämförbar med den frekvens som ses i normalpopulationen, även om den totala exponeringen är för låg för att slutsatser ska kunna dras.

Amning

Progesteron utsöndras i bröstmjolk och Prolutex ska inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Prolutex har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Progesteron kan orsaka sömnhet och/eller yrsel; därför rekommenderas försiktighet hos förare och användare av maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna efter behandling med Prolutex under klinisk prövning var reaktioner vid administreringsstället, bröst och vulvovaginala symtom.

Tabellen nedan visar de viktigaste biverkningarna hos kvinnor som behandlas med Prolutex i den pivotala kliniska prövningen. Data redovisas efter organsystem (SOC) och frekvens.

<u>Organsystem (SOC)</u>	<u>Mycket vanliga</u> <u>(≥1/10)</u>	<u>Vanliga</u> <u>(≥1/100 till <1/10)</u>	<u>Mindre vanliga</u> <u>(≥1/1 000 till <1/100)</u>
Psykiska störningar			Humörförändring
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel Sömnhet

Magtarmkanalen		Bukspänningar Buksmärta Illamående Kräkningar Förstoppning	Gastrointestinala störningar
Hud och subkutan vävnad			Klåda Utslag
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Livmoderspasm Vaginal blödning	Ömhet i bröstet Bröstsmärta Vaginalflytning Vulvo-vaginal klåda Vulvo-vaginalt obehag Vulvo-vaginal inflammation OHSS	Bröststörningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid administreringsstället *	Hematom vid injektionsstället Induration vid injektionsstället Trötthet	Värmekänsla Obehag Smärta

*Reaktioner vid administreringsstället, såsom irritation, smärta, klåda och svullnad.

Klasseffekter

Följande biverkningar, har beskrivits för andra läkemedel i denna klass av läkemedel, även om de inte rapporterats av patienter i kliniska studier med Prolutex.

<u>Organsystem (SOC)</u>	
Psykiska störningar	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Sömlöshet (insomni)
Lever och gallvägar	Gulsot
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Menstruationsrubbnings Premenstruellt-liknande syndrom
Hud och subkutan vävnad	Nässelutslag, akne, onormal behåring, håravfall
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Viktökning Anafylaktoida reaktioner

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Höga doser progesteron kan orsaka dåsighet.

Behandling av överdosering består av avbrytande av behandlingen med Prolutex tillsammans med initiering av lämplig symptomatisk och stödjande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet; progestogener; regnen-(4)-derivat, ATC-kod: G03DA04.

Progesteron är en naturligt förekommande steroid som utsöndras av äggstockarna, placentan och binjurarna. I närvaro av adekvat mängd östrogen, omvandlar progesteron ett proliferativt endometrium till ett sekretoriskt endometrium. Progesteron är nödvändigt för att öka mottagligheten i endometriet för implantation av ett embryo. När ett embryo har implanterats verkar progesteron för att upprätthålla graviditeten.

Klinisk effekt och säkerhet

Frekvensen av pågående graviditet efter 10 veckors lutealfasstöd med Prolutex 25 mg / dag (N = 318) hos patienter som hade embryoöverföring i den kliniska fas III-prövningen var 29,25% (95% KI: 24,25 - 34,25).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har godkänt att skyldigheten att lämna in studieresultat med Prolutex i alla undergrupper av den pediatrika populationen på de godkända indikationerna inte behöver uppfyllas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Progesteronkoncentrationerna i serum ökade efter subkutan (sc) administrering av 25 mg Prolutex till 12 friska kvinnor efter klimakteriet. En timme efter administrering av en enda sc-dos var genomsnittligt C_{max} $50,7 \pm 16,3$ ng/ml. Progesteronkoncentrationen i serum minskade mono-exponentiellt och tolv timmar efter administreringen var medelkoncentrationen $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. Den minsta serumkoncentrationen, $1,4 \pm 0,5$ ng/ml, uppnåddes vid tidpunkten 96 timmar. Farmakokinetisk analys visade linearitet för de tre testade sc-doserna (25 mg, 50 mg och 100 mg).

Efter multipel dosering av 25 mg dagligen via subkutan administrering uppnåddes steady state-koncentrationer inom cirka 2 dagar efter behandling med Prolutex. Dalvärden på $4,8 \pm 1,1$ ng/ml observerades med AUC på $346,9 \pm 41,9$ ng*tim/ml dag 11.

Distribution

Hos människor är 96-99% av progesteronet bundet till serumproteiner som albumin (50-54%) eller transkortin (43-48%), och resten är fritt i plasmat. På grund av dess lipidlöslighet distribueras progesteron från blodomloppet till målcellerna genom passiv diffusion.

Metabolism

Progesteron metaboliseras huvudsakligen av levern, till stor del till pregnandioler och pregnanoloner. Pregnandioler och pregnanoloner konjugeras i levern till glukuronid- och sulfatmetaboliter. Progesteronmetaboliter som utsöndras i gallan kan dekonjugeras och kan metaboliseras ytterligare i tarmen via reduktion, dehydroxylering och epimerisering.

Eliminering

Progesteron elimineras via njurar och galla.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kaniner behandlades med 6,7 mg/kg/dag Prolutex i upp till 7 dagar i rad med sc- och im-injektion. Lokal, makroskopisk och histopatologisk undersökning visade ingen relevant effekt som kunde tillskrivas behandlingen med Prolutex givet sc.

Vid lokala undersökningar fick djur behandlade med vehikel och progesteron intramuskulärt i 7 dagar en liten lokal reaktion såsom hematoma eller röd induration av muskeln. En högre förekomst av ödem observerades hos djur som fick doser med Prolutex. Vid histopatologisk undersökning korrelerade dessa tecken med en lokal vävnadsnekros och makrofagrespons. Måttlig fibros sågs med intramuskulär administrering av Prolutex efter den sju dagar långa observationsperioden efter behandlingen. Ingen av de observerade histologiska förändringarna var dock påtagliga eller omfattande.

En längre studie utfördes med administrering av Prolutex vid 1 mg/kg/dag sc eller vid 4 mg/kg/dag im. Inga toxikologiskt viktiga kliniska tecken registrerades och de mindre symtom som observerades liknade i allmänhet de hos dem som fick vehikel. Histopatologisk undersökning av injektionsställena efter 28 dagars behandling identifierade mindre förändringar, dessa var i allmänhet liknande de för djur som fick vehikel. Vid slutet av observationsperioden efter behandling (14 dagar) fanns inga förändringar associerade med injektion av Prolutex.

Andra prekliniska studier har inte avslöjat andra effekter än de som kan förklaras av den kända hormonprofilen för progesteron. Man bör dock komma ihåg att könssteroider som progesteron kan främja tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

Det aktiva ämnet progesteron innebär en miljörisk för vattenmiljön, särskilt för fisk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxiopropylbetadex,
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Läkemedlet måste användas omedelbart efter första öppnandet. Kvarvarande lösning måste kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös injektionsflaska av typ I-glas försedd med en propp av brombutylgummi och en aluminiumtätning och "flip-off"-lock. Varje förpackning innehåller 1, 7 eller 14 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen är endast avsedd för engångsbruk.

Hälso- och sjukvårdspersonal måste utföra alla im-injektioner.

Lösningen ska inte administreras om den innehåller partiklar eller är missfärgad.

All oanvänd produkt eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

IBSA Farmaceutici Italia srl
Via Martiri di Cefalonia, 2
26900 Lodi – Italien

8. NUMMER FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38256

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE / FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.04.2021