

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Prolutex 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută (1,112 ml) conține progesteron 25 mg (22,48 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție limpede, incoloră, practic fără particule vizibile.

Soluția are osmolalitate aproximativ 250 mOsmol/Kg și pH cuprins între 5 și 8.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Prolutex este indicat la femeile adulte infertile care nu pot utiliza sau nu tolerează preparate vaginale și care au nevoie de suport luteal ca parte a programului de tratament desfășurat cu ajutorul Tehnologiei de Reproducere Asistată (ART).

4.2 Doze și mod de administrareDozeAdulți

Doza uzuală este o injecție zilnică de 25 mg, după ziua recuperării ovocitelor, în general până în săptămâna 12 a sarcinii confirmate.

Întrucât indicațiile pentru Prolutex sunt limitate la femeile cu potențial fertil, nu sunt necesare recomandări cu privire la schemele terapeutice la copii, adolescenți și vârstnici.

Prolutex este administrat subcutanat (25 mg) de către pacienta însăși după instruire sau de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către un medic.

Grupe speciale de paciențiVârstnici

Nu sunt disponibile date clinice pentru pacientele cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficiență renală și hepatică

Nu există experiență privind administrarea Prolutex la pacientele cu insuficiență hepatică sau renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Prolutex la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu au fost încă stabilite.

Nu există nicio utilizare relevantă a Prolutex la categoria de pacienți „copii și adolescenți” sau „vârstnici” ca indicație de suport luteal la femei infertile în cadrul unui program de tratament prin utilizarea Tehnologiei de Reproducere Asistată (ART).

Mod de administrare

Tratamentul cu Prolutex trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul problemelor de infertilitate.

Prolutex este indicat pentru administrare subcutanată.

Se alege un loc de administrare corespunzător (partea frontală a coapsei, partea inferioară a abdomenului), se șterge locul ales cu un tampon, se strânge ferm pentru a se forma un pli de piele și se introduce acul la un unghi cuprins între 45° și 90°. Medicamentul trebuie să fie injectat încet, pentru a minimiza deteriorarea țesutului adiacent.

Fiecare seringă preumplută este pentru o singură utilizare.

4.3 Contraindicații

Prolutex nu trebuie să fie utilizat la persoane care prezintă oricare dintre afecțiunile de mai jos:

- Hipersensibilitate la progesteron sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Sângerare vaginală nediagnosticată
- Avort nefinalizat cunoscut sau sarcină ectopică
- Afecțare hepatică sau insuficiență hepatică severă
- Cancer mamar sau cancer al aparatului genital diagnosticat sau suspectat
- Tromboembolism arterial sau venos sau tromboflebită severă, activă sau în antecedente
- Porfirie
- Antecedente de icter idiopatic, prurit sever sau pemfigoid gestațional în timpul sarcinii.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea Prolutex trebuie întreruptă în cazul în care există suspiciuni cu privire la prezența oricăreia dintre următoarele afecțiuni: infarct miocardic, tulburări vasculare cerebrale, tromboembolism arterial sau venos, tromboflebită sau tromboză retiniană.

Se recomandă prudență în administrare la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Se recomandă prudență în administrare la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, deoarece poate apărea acumularea de ciclodextrine.

Este necesară monitorizarea pacienților cu antecedente de depresie. Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă simptomele se agravează.

Deoarece progesteronul poate determina într-o oarecare măsură retenție lichidiană, afecțiunile care ar putea fi influențate de acest factor (de exemplu epilepsie, migrenă, astm bronșic, insuficiență cardiacă sau renală) necesită o evaluare atentă.

La un număr mic de pacienți aflate în tratament cu medicamente conținând combinația estrogen-progesteron s-a observat o scădere a sensibilității la insulină și, prin urmare, a toleranței la glucoză. Mecanismul acestei scăderi nu este cunoscut. Din acest motiv, paciențele cu diabet zaharat trebuie atent monitorizate în timpul administrării terapiei cu progesteron (vezi pct. 4.5).

Utilizarea steroizilor sexuali poate crește, de asemenea, riscul de leziuni vasculare la nivelul retinei. Pentru prevenirea acestor complicații ulterioare, se impune prudență în cazul utilizatoarelor cu vârsta >35 ani, în cazul fumătoarelor și al persoanelor cu factori de risc pentru ateroscleroză.

Administrarea trebuie oprită în caz de evenimente ischemice tranzitorii, apariție bruscă a unei cefalee severe sau în caz de tulburări de vedere asociate cu edem papilar sau cu hemoragie retiniană.

Întreruperea bruscă a administrării progesteronului poate provoca anxietate crescută, instabilitate emoțională și sensibilitate crescută la crize convulsive.

Înainte de începerea tratamentului cu Prolutex, pacienta și partenerul acesteia trebuie să fie evaluați de un medic, pentru a se stabili cauzele infertilității sau complicațiile sarcinii.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele despre care se cunoaște că au acțiune inductoare asupra sistemului citocromului hepatic P450-3A4 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, griseofulvină, fenobarbital, fenitoină sau sunătoare (preparate din plante care conțin *Hypericum perforatum*) pot crește viteza de eliminare și, prin urmare, pot diminua biodisponibilitatea progesteronului.

Prin contrast, ketoconazolul și alți inhibitori ai citocromului P450-3A4 pot scădea viteza de eliminare și, prin urmare, pot crește biodisponibilitatea progesteronului.

Deoarece progesteronul poate influența controlul diabetului zaharat, poate fi necesară o ajustare a schemei terapeutice a medicamentelor antidiabetice (vezi secțiunea 4.4).

Progestativele pot inhiba metabolizarea ciclosporinei, ducând la concentrații plasmatice crescute de ciclosporină și la apariția riscului de toxicitate.

Efectul utilizării concomitente a medicamentelor injectabile asupra expunerii la progesteronul conținut de Prolutex nu a fost evaluat. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu alte medicamente.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per unitate dozată, adică, practic „fără sodiu”.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Prolutex se utilizează pentru tratarea anumitor forme de infertilitate (vezi secțiunea 4.1 pentru detalii complete).

Sarcina

Prolutex este indicat ca suport luteal în cadrul unui program de tratament pentru femei infertile, prin utilizarea Tehnologiei de Reproducere Asistată (ART).

Există date limitate și neconcludente cu privire la riscul de malformații congenitale, inclusiv malformații genitale la nou-născuții de sex masculin sau feminin, în urma expunerii intrauterine pe perioada sarcinii. Incidențele malformațiilor congenitale, avortului spontan și sarcinilor ectopice, conform observațiilor efectuate pe parcursul studiului clinic, au fost comparabile cu incidențele evenimentelor observate la populația generală, deși expunerea totală este prea mică pentru a permite tragerea unor concluzii.

Alăptarea

Progesteronul este secretat în laptele uman matern, de aceea Prolutex nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Prolutex are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Progesteronul poate provoca somnolență și/sau amețeli; prin urmare, se recomandă prudență în cazul persoanelor care conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate pe durata tratamentului cu Prolutex pe perioada studiului clinic sunt reacțiile la locul administrării, tulburările mamare și vulvo-vaginale.

Tabelul de mai jos prezintă principalele reacții adverse la medicament raportate la femeile tratate cu Prolutex în studiul clinic pivot. Datele sunt distribuite în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de frecvență.

<u>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)</u>	<u>Foarte frecvente</u> <u>($\geq 1/10$)</u>	<u>Frecvente</u> <u>($\geq 1/100$ și $< 1/10$)</u>	<u>Mai puțin frecvente</u> <u>($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)</u>
Tulburări psihice			Schimbări de dispoziție
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Amețelă Somnolență
Tulburări gastrointestinale		Distensie abdominală Durere abdominală Greață Vărsături Constipație	Tulburări gastro-intestinale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Prurit Erupții cutanate tranzitorii
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Spasme uterine Hemoragie vaginală	Sensibilitate la nivelul sânului Durere la nivelul sânului Scurgeri vaginale Prurit vulvo-vaginal Disconfort vulvo-vaginal Inflamație vulvo-vaginală Sindromul de hiperstimulare ovariană (OHSS)	Tulburări la nivelul sânului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de administrare*	Hematom la locul de injectare Indurație la locul de injectare Fatigabilitate	Senzație de căldură Stare generală de rău Durere

*Reacții la locul de administrare (injectare), de exemplu iritație, durere, prurit și inflamație.

Efecte de clasă

Tulburările de mai jos, deși nu au fost raportate de pacientele care au participat la studiile clinice cu Prolutex, au fost descrise de alte paciente tratate cu alte medicamente din această clasă.

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)</i>	
Tulburări psihice	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Insomnie
Tulburări hepatobiliare	Icter
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Tulburări menstruale Sindrom asemănător celui premenstrual
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie, acnee, hirsutism, alopecie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Creștere ponderală Reacții anafilactoide

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Dozele mari de progesteron pot provoca somnolență.

Tratamentul supradozajului constă în întreruperea administrării Prolutex, concomitent cu instituirea unei terapii simptomatice și de susținere adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai aparatului genital; progestative; derivați de (4) pregnen, codul ATC: G03DA04

Progesteronul este un steroid produs în mod natural, secretat de către ovar, placenta și glandele suprarenale. În prezența unei secreții adecvate de estrogen, progesteronul transformă un endometru proliferativ într-un endometru secretor. Progesteronul este necesar pentru a crește receptivitatea endometrială în vederea implantării unui embrion. Odată ce embrionul este implantat, progesteronul acționează pentru a menține sarcina.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiul clinic de Fază III, incidența sarcinilor în evoluție în urma administrării de suport luteal cu Prolutex 25 mg pe zi (N=318), timp de 10 săptămâni, la paciente la care s-a efectuat un transfer de embrioni a fost de 29,25% (Î 95%: 24,25 – 34,25).

Copii și adolescenți:

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Prolutex la toate subgrupele de copii și adolescenți, în indicațiile aprobate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice de progesteron au crescut după administrarea subcutanată (s.c.) a Prolutex 25 mg la 12 femei sănătoase aflate în post-menopauză. La o oră de la administrarea s.c. a unei doze unice, valoarea medie a C_{max} a fost de $50,7 \pm 16,3$ ng/ml. Concentrația plasmatică de progesteron a scăzut după o schemă mono-exponențială și, la douăsprezece ore de la administrare, valoarea medie a concentrației plasmatice era de $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. Concentrația plasmatică minimă de $1,4 \pm 0,5$ ng/ml a fost înregistrată la momentul de evaluare la 96 de ore. Analiza farmacocinetică a demonstrat caracterul liniar al celor trei doze administrate s.c. testate (25 mg, 50 mg și 100 mg).

În urma administrării repetate a dozelor de 25 mg/zi prin injectare subcutanată, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost obținute în decurs de aproximativ 2 zile de tratament cu Prolutex. Au fost observate valori minime de $4,8 \pm 1,1$ ng/ml, cu valori ASC de $346,9 \pm 41,9$ ng x oră/ml în Ziua 11.

Distribuție

La om, progesteronul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 96-99%, în principal de albumină (50-54%) sau transcortină (43-48%), iar restul este liber în plasmă. Ca urmare a solubilității sale în mediu lipidic, progesteronul trece din circulația sanguină la nivelul celulelor țintă prin difuzie pasivă.

Metabolizare

Progesteronul este metabolizat în principal în ficat, într-o mare măsură în pregnandioli și pregnanalone. Pregnandioli și pregnanalonele sunt conjugate în ficat în metaboliți glucuronoconjugăți și sulfoconjugăți. Metaboliții progesteronului care sunt excretați în bilă pot fi deconjugăți și pot fi metabolizați în continuare în intestin prin reducere, dehidroxilare și epimerizare.

Eliminarea

Progesteronul este eliminat pe cale renală și biliară.

5.3 Date preclinice de siguranță

Prolutex în doze de 6,7 mg/kg și zi a fost administrat la iepure, timp de 7 zile consecutive, prin injectare subcutanată (s.c.) și intramusculară (i.m.). Examenul local, macroscopic și histopatologic nu a identificat niciun efect relevant care să poată fi atribuit tratamentului cu Prolutex administrat prin injectare s.c.

Cu ocazia examinărilor locale, s-a observat că animalele cărora li s-a administrat substanța vehicul și progesteron pe cale i.m. timp de 7 zile au prezentat ușoare reacții locale precum hematom sau indurație roșie a mușchiului. La animalele cărora li s-a administrat Prolutex a fost observată o incidență mai mare a edemului. La examenul histopatologic, aceste semne au fost corelate cu o necroză a țesutului local și cu răspunsul celulelor macrofage. După perioada de observare post-tratament care a durat șapte zile, administrarea intramusculară a Prolutex a fost asociată cu o fibroză moderată. Cu toate acestea, niciuna dintre modificările histologice observate nu au fost notabile sau ample.

A fost efectuat un studiu cu durată mai îndelungată, în cadrul căruia Prolutex s-a administrat în doze de 1 mg/kg și zi prin injectare subcutanată și în doze de 4 mg/kg și zi prin injectare intramusculară. Nu s-au consemnat semne clinice importante din punct de vedere toxicologic, iar semnele minore observate au fost în general similare celor observate la subiecții cărora li s-a administrat substanța vehicul. În urma examenului histopatologic al locurilor de injectare după 28 de zile de tratament, s-au constatat modificări minore, în general similare celor observate la animalele cărora li s-a administrat

substanța vehicul. După perioada de observare post-tratament (14 zile) nu s-au constatat modificări care să fie asociate cu injectarea de Prolutex.

Alte studii preclinice nu au demonstrat alte efecte decât cele care pot fi explicate pe baza profilului cunoscut al hormonului, aferent progesteronului. Cu toate acestea, trebuie luat în considerare faptul că hormonii steroizi sexuali, precum progesteronul, pot determina creșterea anumitor țesuturi și tumori dependente de hormoni.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Substanța activă progesteron prezintă un risc asupra mediului acvatic, în mod special pentru pești.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxipropilbetadex
Fosfat disodic
Dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompabilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congelator.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă din sticlă siliconizată tip I incoloră, cu ac fix din oțel inoxidabil, prevăzută la un capăt cu un capac de protecție a acului, iar la celălalt capăt cu un piston din bromobutil siliconizat. Fiecare cutie conține 7 sau 14 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția este numai pentru o singură administrare.
Soluția nu trebuie administrată dacă conține particule sau prezintă modificări de culoare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINATORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.

Via Martiri di Cefalonia 2, Lodi 26900
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15198/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024