

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. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Prolutex är indicerat hos vuxna som lutealfasstöd vid assisterad befruktning (ART) för infertila kvinnor som inte kan använda eller inte tolererar vaginala preparat.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Injektion av 25 mg en gång dagligen från dagen för oocytsamling, 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.

Pediatrisk 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 pediatriska populationen eller hos äldre på indikationen lutealfasstöd vid assisterad befruktning (ART) för infertila kvinnor som inte kan använda eller inte tolererar vaginala preparat.

Administreringssätt

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 anamnes av sådana händelser
- Porfyri
- En anamnes 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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 traditionella växtbaserade läkemedel) 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 hos vuxna som lutealfasstöd vid assisterad befruktning (ART) för infertila kvinnor som inte kan använda eller inte tolererar vaginala preparat.

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	Livmoderkramper Vaginal blödning	Ömhet i bröst 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	Sömnlöshet (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 till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Höga doser progesteron kan orsaka dåsigheit.

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

Hydroxipropylbetadex,
Dinatriumfosfat
Natriumdivätefosfatdihydrat
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.
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

60938

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE / FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2020-11-16

Datum för förnyat godkännande: 2025-10-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-10
