

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prolutex 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta (1,112 ml) innehåller 25 mg progesteron (22,48 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös lösning, så gott som fri från synliga partiklar.

Lösningen har en osmolalitet på cirka 250 mOsmol/kg och ett pH-värde mellan 5 och 8.

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 administreringsätt

Dosering

Vuxna

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

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

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

Pediatriisk 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 pediatriiska populationen eller hos äldre på indikationen lutealfasstöd vid assisterad befruktning (ART) för infertila kvinnor.

Administreringssätt

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

Prolutex är avsedd för 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.

De förfyllda sprutorna är endast avsedda för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

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

- Överkänslighet mot progesteron eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Odiagnostiserad vaginal blödning.
- Känt fördröjt 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 anamnes på sådana händelser.
- Porfyri.
- Anamnes på idiopatisk gulsot, svår klåda eller pemfigoid gestationis under graviditet.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Försiktighet är indicerad hos patienter med lätt 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 behandling med Prolutex inleds ska patienten och hennes partner bedömas av läkare rörande orsakerna till infertiliteten eller graviditetskomplikationerna.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, 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 elimineringshastigheten och därmed minska biotillgängligheten för progesteron.

Däremot kan ketokonazol och andra hämmare av cytokrom P450-3A4 minska elimineringshastigheten 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 ciklosporin-koncentrationer 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.

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 observerad 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 vid behandling med Prolutex under klinisk prövning var reaktioner vid administreringsstället, bröst- och vulvovaginala symtom.

Tabellen nedan visar de viktigaste biverkningarna hos kvinnor som behandlades 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, <1/10)</u>	<u>Mindre vanliga</u> <u>(≥1/1 000, <1/100)</u>
Psykiatriska tillstånd			Humörförändring
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel Sömnhet
Magtarmkanalen		Utspänd buk Buksmärt Illamående Kräkningar Förstoppning	Gastrointestinala störningar
Sjukdomar i 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 Sjukdomskänsla 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>	
Psykiatriska tillstånd	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnlöshet (insomni)
Lever och gallvägar	Gulsot
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Menstruationsrubbingar Premenstruellt-liknande syndrom
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Urticaria, akne, hirsutism, alopeci
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 Överdosering

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 könsorgan, gestagener, pregnenderivat, 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 beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Prolutex för alla grupper av den pediatrika populationen för de godkända indikationerna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Progesteronkoncentrationerna i serum ökade efter subkutan (s.c.) administrering av 25 mg Prolutex till 12 friska kvinnor efter klimakteriet. En timme efter administrering av en enda subkutan 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 lägsta serumkoncentrationen, $1,4 \pm 0,5$ ng/ml, uppnåddes vid tidpunkten 96 timmar. Farmakokinetisk analys visade linjäritet för de tre testade subkutana 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 plasma. 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

Icke-kliniska data visar inga särskilda risker för människor baserat på tillgängliga studier av genotoxicitet och karcinogenicitet.

Studier av lokal tolerans och toxicitet efter upprepad dosering med Prolutex bekräftade produktens säkerhetsprofil.

Miljöriskbedömning

Studier för miljöriskbedömning har visat att progesteron kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hydroxipropylbetadex
Dinatriumfosfat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Silikonbelagd färglös glasspruta med förmonterad nål av rostfritt stål, försluten i ena änden med ett nålskydd och i andra änden med en silikonbehandlad kolvstopp av brombutylgummi. En kartong innehåller 7 eller 14 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen är endast avsedd för engångsbruk.

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

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63300

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-11-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-04