

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пролутекс 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Prolutex 25 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка (1,112 ml) съдържа 25 mg прогестерон (progesterone) (теоретична концентрация 22,48 mg/ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър безцветен разтвор, по същество без видими частици.

Разтворът има осмоларитет около 250 mOsmol/Kg и рН между 5 и 8.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230229
Разрешение №	
ВГ/МА/МР	65001 / 29-03-2024
Одобрение №	

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пролутекс е показан при възрастни за поддържане на лутеалната фаза като част от програма за лечение с асистиран репродуктивни технологии (АРТ) при безплодни жени, които не са в състояние да използват или понасят вагинални препарати.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Веднъж дневно инжектиране на 25 mg, от деня на извличането на яйцеклетката, обикновено до 12-та седмица на потвърдена бременност.

Тъй като показанията за Пролутекс са ограничени до жени в детородна възраст, препоръките за дозиране при деца и хора в старческа възраст не са подходящи.

Пролутекс се прилага подкожно (25 mg) от пациента след инструктаж от медицински специалист или лекар.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не са събрани клинични данни при пациенти на възраст над 65 години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Липсва опит от употребата на Пролутекс при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Пролутекс при деца (от 0 до 18 години) не са установени. Няма съответна употреба на Пролутекс в педиатричната популация или при пациенти в старческа възраст за показанието поддържане на лутеалната фаза като част от програма за лечение с асистиран репродуктивни технологии (АРТ) при безплодни жени.



Начин на приложение

Лечението с Пролутекс трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на проблеми с фертилитета.

Пролутекс е предназначен за подкожно приложение.

Изберете подходяща област (предната част на бедрото, долната част на корема), почистете с тампон избраното място, стиснете здраво кожата и вкарайте иглата под ъгъл от 45° до 90°. Продуктът трябва да се инжектира бавно, за да се сведе до минимум локалното увреждане на тъканите.

Всяка предварително напълнена спринцовка е само за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

Пролутекс не трябва да се използва при индивиди с някои от следните състояния:

- Свръхчувствителност към прогестерон или към някои от помощните вещества посочени в точка 6.1
- Недиагностицирано вагинално кървене
- Известен задържан аборт или ектопична бременност
- Тежка чернодробна дисфункция или заболяване
- Известен или подозиран рак на гърдата или на гениталния тракт
- Активна артериална или венозна тромбоемболия или тежък тромбофлебит, или анамнеза за такива събития
- Порфирия
- Анамнеза за идиопатична жълтеница, тежка форма на пруритус или гестационен пемфигоид по време на бременност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Приложението на Пролутекс трябва да се прекрати, ако се подозира някои от следните състояния: инфаркт на миокарда, мозъчно-съдови нарушения, артериална или венозна тромбоемболия, тромбофлебит или тромбоза на ретината.

При пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция се препоръчва повишено внимание.

При пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция се препоръчва повишено внимание, тъй като може да настъпи натрупване на циклодекстрини.

Пациентите с анамнеза за депресия трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Обмислете прекратяване, ако симптомите се влошат.

Тъй като прогестерон може да причини известна задръжка на течности, състояния, които могат да бъдат повлияни от този фактор (напр. епилепсия, мигрена, астма, сърдечна или бъбречна дисфункция) изискват внимателно наблюдение.

Намаляване на инсулиновата чувствителност и оттам на глюкозния толеранс е наблюдавано при малък брой пациенти на комбинирани лекарства с естроген и прогестоген. Механизмът на това намаляване не е известен. Поради тази причина пациентите с диабет трябва да бъдат внимателно наблюдавани, докато получават терапия с прогестерон (вж. точка 4.5).

Употребата на полови стероиди също може да увеличи риска от съдови лезии на ретината. За да се предотвратят тези последни усложнения, трябва да се внимава при потребители >35 години, при пушачи и при тези с рискови фактори за атеросклероза. Употребата трябва да бъде прекратена в случай на преходни исхемични събития, поява на внезапни тежки главоболия или нарушения на зрението, свързани с папиларен оток или кръвоизлив в ретината.

Внезапното прекратяване на дозите прогестерон може да причини повишена тревожност, потиснатост и предразположение към гърчове.



Преди да се започне лечението с Пролутекс, пациентката и нейният партньор трябва да бъдат прегледани от лекар за оценка на причините за безплодието или усложненията по време на бременността.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в дозова единица, т.е. по същество е "без натрий".

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарства, за които е известно, че индуцират чернодробната цитохром-P450-3A4 система (напр. рифампицин, карбамазепин, гризеофулвин, фенобарбитал, фенитоин или жълт кантарион (растителни продукти, съдържащи *Hypericum perforatum*)), могат да увеличат скоростта на елиминиране и по този начин да намалят бионаличността на прогестерона.

За разлика от това, кетоконазол и други инхибитори на цитохром P450-3A4 могат да намалят скоростта на елиминиране и по този начин да увеличат бионаличността на прогестерона.

Тъй като прогестеронът може да повлияе на диабетния контрол, може да се наложи коригиране на дозата на противодиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

Прогестогените могат да инхибират метаболизма на циклоспорин, което води до повишени плазмени концентрации на циклоспорин и риск от токсичност.

Ефектът на съпътстващите инжекционни продукти върху експозицията на прогестерон от Пролутекс не е оценен. Не се препоръчва едновременната употреба с други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Пролутекс се използва за лечението на някои форми на инфертилитет (вж. точка 4.1 за пълни подробности).

Бременност

Пролутекс е показан за поддържане на лутеалната фаза като част от програма за лечение с асистиран репродуктивни технологии (АРТ) при безплодни жени.

Има ограничени и неубедителни данни за риска от вродени аномалии, включително генитални аномалии при бебета от мъжки или женски пол, след вътрематочна експозиция по време на бременността. Честотите на вродените аномалии, спонтанен аборт и случаи на ектопична бременност, наблюдавани по време на клиничното изпитване, са сравними с честотата на събитията, описана в общата популация, въпреки че общата експозиция е твърде ниска, за да може да се направят заключения.

Кърмене

Прогестеронът се екскретира в кърмата и Пролутекс не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пролутекс повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Прогестеронът може да причини сънливост и/или замаяност; поради това се препоръчва повишено внимание при шофьорите и работещите с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечение с Пролутекс по време на клиничното изпитване са реакции на мястото на приложение, нарушения на гърдата и вулвовагинални нарушения.

Таблицата по-долу показва основните нежелани лекарствени реакции при жени, лекувани с Пролутекс в основното клинично изпитване. Данните са представени по системо-органен клас (СОК) и честота.



<u>Системо-органен клас (СОК)</u>	<u>Много чести ($\geq 1/10$)</u>	<u>Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)</u>	<u>Нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)</u>
Психични нарушения			Променено настроение
Нарушения на нервната система		Главоболие	Замаяност, Сънливост
Стомашно-чревни нарушения		Подуване на корема Коремна болка Гадене Повръщане Констипация	Стомашно-чревни смущения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Пруритус Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Спазъм на матката Вагинален кръвоизлив	Чувствителност на гърдите Болка в гърдите Вагинално течение Вулвовагинален пруритус Вулвовагинален дискомфорт Вулвовагинално възпаление Синдром на свръхстимулация на яйчниците (ССЯ)	Нарушения на гърдата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на приложение*	Хематом на мястото на инжектиране Уплътняване на мястото на инжектиране Умора	Чувство на горещина Неразположение Болка

*Реакции на мястото на приложение, като дразнене, болка, пруритус и подуване.

Ефекти на класа лекарства

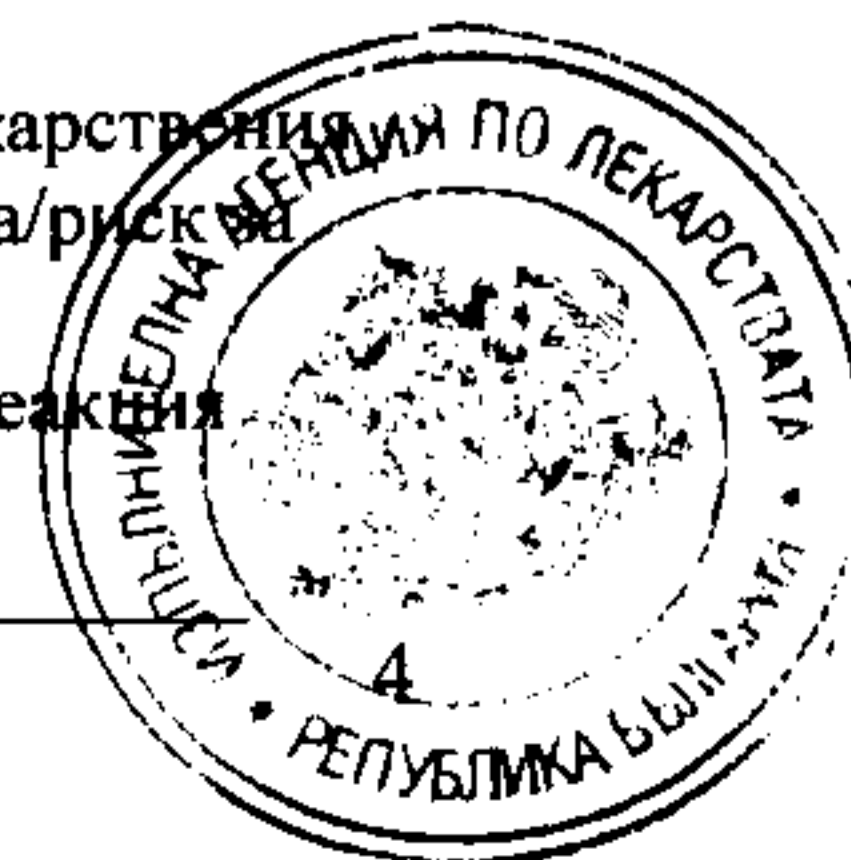
Следните нарушения, въпреки че не са докладвани от пациенти в клинични проучвания, използващи Пролутекс, са описани при други лекарства от този клас.

<u>Системо-органен клас (СОК)</u>	
Психични нарушения	Депресия
Нарушения на нервната система	Инсомния
Хепатобилиарни нарушения	Жълтеница
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Менструални смущения Синдром, подобен на предменструалния
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария, акне, хирзутизъм, алоpecia
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Наддаване на тегло Анафилактични реакции

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:



Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Високите дози прогестерон могат да причинят сънливост.

Лечението на предозирането се състои в прекратяване на приема на Пролутекс заедно със започване на подходяща симптоматична и поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и препарати, повлияващи половата система; Прогестогени; Прегнен (4) производни, АТС код: G03DA04.

Прогестеронът е естествен стероид, който се секретира от яйчниците, плацентата и надбъбречните жлези. При наличие на достатъчно естроген, прогестеронът трансформира пролиферативния ендометриум в секреторен ендометриум. Прогестеронът е необходим за увеличаване на възприемчивостта на ендометриума към имплантиране на ембрион. След като се имплантира ембрион, прогестеронът съдейства за поддържането на бременността.

Клинична ефикасност и безопасност

Процентът на случаите с продължаваща бременност след 10-седмично поддържане на лутеалната фаза с Пролутекс 25 mg/ден (N = 318) при пациентки, които са имали ембриотрансфер в клинично изпитване фаза III, е 29,25% (95% ДИ: 24,25 - 34,25).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Пролутекс във всички подгрупи на педиатричната популация за разрешените показания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Серумните концентрации на прогестерон са се повишили след подкожно (s.c.) приложение на 25 mg Пролутекс на 12 здрави жени след менопауза. До един час след подкожно приложение на единична доза, средната стойност на C_{max} е била $50,7 \pm 16,3$ ng/ml. Серумната концентрация на прогестерона намалява следвайки моноекспоненциално разпадане и дванадесет часа след приложението, средната концентрация е $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. Минималната серумна концентрация, $1,4 \pm 0,5$ ng/ml, е достигната в 96-часовата времева точка. Фармакокинетичният анализ е демонстрирал линейност на трите подкожно приложени тестовани дози (25 mg, 50 mg и 100 mg).

След многократно дозиране с 25 mg/дневно чрез подкожно приложение, стационарни концентрации са достигнати в рамките на приблизително 2 дни от лечението с Пролутекс. Най-ниски стойности от $4,8 \pm 1,1$ ng/ml са наблюдавани при площ под кривата на лекарствената концентрация (AUC) от $346,9 \pm 41,9$ ng*h/ml на Ден 11.

Разпределение

При хората 96-99% от прогестерона е свързан със серумните протеини, като албумина (50-54%) или транскортина (43-48%), а останалата част е свободна в плазмата. Благодарение на разтворимостта си в липиди, прогестерон преминава от кръвния поток към целевите клетки чрез пасивна дифузия.



Биотрансформация

Прогестеронът се метаболизира главно в черния дроб, предимно до прегнандиоли и прегнанолони. Прегнандиолите и прегнанолоните се конюгираат в черния дроб до глюкуронидни и сулфатни метаболити. Метаболитите на прогестерона, които се екскретират в жлъчката, могат да се деконюгираат и допълнително да се метаболизираат в червата чрез редукция, дехидроксилиране и епимеризация.

Елиминиране

Прогестеронът претърпява бъбречно и жлъчно елиминиране.

5.3 Предклинични данни за безопасност

На зайци е приложен 6,7 mg/kg/ден Пролутекс в продължение на до 7 последователни дни чрез подкожно и интрамускулно инжектиране. Не се наблюдава съответстващ ефект, приписван на лечението с Пролутекс чрез подкожно приложение при локално, макроскопско и хистопатологично изследване.

При локални изследвания животните, третирани с носител без активно вещество и прогестерон чрез интрамускулно приложение в продължение на 7 дни, са имали лека локална реакция като хематом или уплътняване на мускула. Наблюдавана е по-висока честота на оток при животни, третирани с Пролутекс. Тези признаци се свързват с локална некроза на тъканите и макрофагиален отговор при хистопатологично изследване. Умерена фиброза се свързва с интрамускулно приложение на Пролутекс след седемдневния период на наблюдение след лечението. Въпреки това, нито една от наблюдаваните хистологични промени не е била значителна или обширна.

Проведено е по-дългосрочно проучване с приложение на Пролутекс при доза от 1 mg/kg/ден подкожно или 4 mg/kg/ден интрамускулно. Не са регистрирани никакви токсикологично значими клинични признаци, а наблюдаваните незначителни признаци обикновено са подобни като при тези, получаващи носител. Хистопатологичното изследване на местата на инжектиране след 28-дневно лечение установява незначителни промени, които обикновено са подобни на тези като при животни, получаващи носител. След периода на наблюдение след лечението (14 дни) няма промени, свързани с инжектирането на Пролутекс.

Други предклинични проучвания не са разкрили други ефекти освен тези, които могат да бъдат обяснени въз основа на известния хормонален профил на прогестерона. Трябва обаче да се има предвид, че половите стероиди като прогестерон могат да стимулират растежа на определени хормонално зависими тъкани и тумори.

Оценка на екологичния риск

Активното вещество прогестерон представлява екологичен риск за водната среда, особено за рибите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилбетадекс,
Динатриев фосфат,
Натриев дихидроген фосфат дихидрат,
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.



6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Силиконизирана безцветна стъклена спринцовка, снабдена с игла от неръждаема стомана, затворена от едната страна с предпазител за иглата, а от другата- със силиконизиран бромобутилов стопер на буталото. Всяка картонена кутия съдържа 7 или 14 предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и други дейности

Разтворът е само за еднократна употреба.

Разтворът не трябва да се прилага, ако съдържа частици или е с променен цвят.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

IBSA Farmaceutici Italia srl
Via Martiri di Cefalonia, 2
26900 Lodi - Италия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20230229

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12/2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2023

