Sp. zn. sukls296956/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prolutex 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (1,112 ml) obsahuje 25 mg progesteronu (22,48 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Čirý, bezbarvý roztok, bez viditelných částic.

Roztok má osmolalitu přibližně 250 mosmol/kg a pH mezi 5 a 8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Prolutex je indikován u dospělých pacientek k luteální podpoře jako součást léčebného programu asistované reprodukční technologie (ART) u infertilních žen, které nemohou používat či netolerují vaginální přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Injekce 25 mg jednou denně ode dne získání zralého vajíčka, obvykle do 12 týdnů potvrzeného těhotenství.

Vzhledem k tomu, že indikace přípravku Prolutex jsou omezeny na ženy ve fertilním věku, doporučení ohledně dávkování pro děti a starší pacientky není relevantní.

Přípravek Prolutex je podáván subkutánně (25 mg) samotnou pacientkou po instruktáži zdravotnickým pracovníkem nebo lékařem.

Zvláštní skupiny pacientek

Starší pacientky
U pacientek starších 65 let nebyly shromažďovány žádné údaje.

Porucha funkce jater a ledvin

S použitím přípravku Prolutex u pacientek s poruchou funkce jater a ledvin nejsou žádné zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Prolutex u dětí (0 až 18 let) nebyly dosud stanoveny.

U pediatrické populace nebo u starších pacientek neexistuje žádné relevantní použití přípravku Prolutex v indikaci luteální podpory jako součásti léčebného programu asistované reprodukční technologie (ART) u infertilních žen.

Způsob podání

Léčbu přípravkem Prolutex je nutné zahájit pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou problémů s fertilitou.
Přípravek Prolutex je určen k subkutánnímu podání.

Vybraná vhodná oblast (přední část stehna, dolní část břicha) se má otřít tampónem, kůže se má pevně sevřít prsty a jehla zavést pod úhlem 45° až 90°. Přípravek je nutno podávat pomalu, aby se minimalizovalo lokální poškození tkáně.

Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému podání.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Prolutex se nesmí používat u pacientek s kterýmkoliv z následujících onemocnění:
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Nediagnostikované krvácení z vagíny
- Známé zamlklé těhotenství nebo ektopické těhotenství
- Těžká porucha funkce jater či jejich onemocnění
- Známé nádorové onemocnění prsu nebo genitálního ústrojí či podezření na něj
- Aktivní arteriální nebo venózní tromboembolismus nebo závažná tromboflebitida nebo tyto příhody v anamnéze
- Porfyrie
- Idiopatická žloutenka v anamnéze, závažný pruritus nebo pemphigoid gestationis během těhotenství

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Prolutex je zapotřebí vysadit, pokud je podezření na jakékoliv z následujících onemocnění: infarkt myokardu, cerebrovaskulární poruchy, arteriální nebo venózní tromboembolismus, tromboflebitida nebo retinální trombóza.
Postupujte opatrně u pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater.

Postupujte opatrně u pacientek se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin, protože se může objevit kumulace cyklodextrinů.

Pacientky s anamnézou deprese je nutno pečlivě sledovat. Pokud se příznaky zhorší, zvažte vysazení přípravku.
Progesteron může způsobovat do určité míry zadržování tekutin, proto onemocnění, která by tímto faktorem mohla být ovlivněna (např. epilepsie, migréna, astma, porucha funkce srdce či ledvin) vyžadují pečlivé sledování.

U malého počtu pacientek užívajících kombinované estrogenní-progesteronové přípravky byl pozorován pokles inzulínové senzitivity a tím i tolerance glukózy. Mechanismus tohoto poklesu není znám. Z tohoto důvodu je zapotřebí pečlivě sledovat diabetičky, které používají progesteronovou terapii (viz bod 4.5).
Používání pohlavních steroidů může také zvýšit riziko retinálních vaskulárních lézí. Proto je zapotřebí opatrnosti u pacientek > 35 let, kuřaček a u pacientek s rizikovými faktory pro aterosklerózu, aby se těmto retinálním komplikacím předešlo. Používání je nutno ukončit v případě tranzientních ischemických příhod, vzniku náhlých závažných bolestí hlavy nebo zhoršení zraku spojeného s papilárním edémem nebo retinálním krvácením.
Náhlé vysazení dávek progesteronu může způsobit zvýšenou úzkost, náladovost a zvýšenou citlivost k záchvatům křečí.
Před zahájením léčby přípravkem Prolutex je zapotřebí, aby lékař vyšetřil pacientku a jejího partnera s ohledem na příčiny infertility nebo komplikací těhotenství.
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky, o nichž je známo, že indukují jaterní systém cytochromu P450-3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, griseofulvin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (rostlinné přípravky obsahující *Hypericum perforatum),* mohou zvyšovat rychlost eliminace a tím i snižovat biologickou dostupnost progesteronu.
Naproti tomu ketokonazol a ostatní inhibitory cytochromu P450-3A4 mohou rychlost eliminace snižovat a tím zvyšovat biologickou dostupnost progesteronu.
Protože progesteron může ovlivňovat kontrolu diabetu, může být i nezbytné provést úpravu dávky antidiabetik. (viz bod 4.4).

Progestogeny mohou inhibovat metabolismus cyklosporinu, což vede ke zvýšeným koncentracím cyklosporinu v plazmě a riziku toxicity.

Účinek souběžných injekčních přípravků na expozici progesteronu z přípravku Prolutex nebyl hodnocen. Souběžné používání s jinými léčivy se nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Přípravek Prolutex se používá při léčbě určitých forem infertility (všechny podrobnosti viz bod 4.1).

Těhotenství

Přípravek Prolutex je indikován k luteální podpoře jako součást léčebného programu asistované reprodukční technologie (ART) u infertilních žen.
Údaje o riziku vrozených vad včetně abnormalit genitálu u novorozenců mužského nebo ženského pohlaví po intrauterinní expozici během těhotenství jsou omezené a nejednoznačné. Míry výskytu vrozených vad, spontánního potratu a ektopických těhotenství pozorované během klinických hodnocení byly srovnatelné s mírou výskytu příhod popisovanou u celkové populace, ačkoliv celková expozice je příliš nízká na to, aby bylo možné odvozovat nějaké závěry.

Kojení

Progesteron je vylučován do lidského mateřského mléka a přípravek Prolutex se v období kojení nemá používat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Prolutex má mírný až středně silný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Progesteron může způsobit ospalost a/nebo závratě, proto se řidičkám a osobám obsluhujícím stroje doporučuje postupovat opatrně.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby přípravkem Prolutex v rámci klinických studií jsou reakce v místě vpichu, poruchy prsu a vulvovaginální poruchy.
Následující tabulka uvádí hlavní nežádoucí účinky u žen léčených přípravkem Prolutex v pivotní klinické studii. Údaje jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (SOC) a frekvence.

Třída orgánových systémů (SOC)	***Velmi časté (≥ 1/10)***	***Časté (≥1/100 až < 1/10)***	***Méně časté (≥1/1 000 až < 1/100)***
Psychiatrické poruchy			Změna nálady
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Závrať, Somnolence
Gastrointestinální poruchy		Abdominální distenze, Abdominální bolest Nauzea Zvracení Zácpa	Gastrointestinální poruchy
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Pruritus Vyrážka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Spasmus dělohy Vaginální krvácení	Napětí prsů Bolest prsů Vaginální výtok Vulvovaginální pruritus Vulvovaginální diskomfort Vulvovaginální zánět Ovariální hyperstimulační syndrom	Poruchy prsu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě aplikace*	Hematom v místě vpichu injekce Zatvrdnutí tkáně v místě vpichu injekce Únava	Pocit horka, Malátnost Bolest

*Reakce v místě podání, jako jsou podráždění, bolest, pruritus a otok.

Účinky u této třídy
Následující poruchy byly popsány u jiných léků v této třídě léčiv, přestože je pacientky nehlásily v klinických studiích s použitím přípravku Prolutex.

Třída orgánových systémů (SOC)	
Psychiatrické poruchy	Deprese
Poruchy nervového systému	Insomnie

Poruchy jater a žlučových cest	Žloutenka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Poruchy menstruace Premenstruační syndrom
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Urtikarie, akné, hirsutismus, alopecie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zvýšení tělesné hmotnosti Anafylaktické reakce

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Vysoké dávky progesteronu mohou způsobovat ospalost.
Léčba předávkování spočívá ve vysazení přípravku Prolutex společně se zahájením vhodné symptomatické a podpůrné péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory pohlavního systému, progestogeny, deriváty pregnenu (4), ATC kód: G03DA04.

Progesteron je přirozeně se vyskytující steroid, který je vylučován vaječníky, placentou a adrenálními žlázami. V přítomnosti adekvátního estrogenu progesteron transformuje proliferativní endometrium na sekreční endometrium. Progesteron je nezbytný ke zvýšení receptivity endometria pro implantaci embrya. Jakmile k implantaci embrya dojde, progesteron zajišťuje udržení těhotenství.

Klinická účinnost a bezpečnost

Průběžné počty výskytu těhotenství po 10týdenní luteální podpoře přípravkem Prolutex 25 mg /den (n = 318) u pacientek s přenosem embrya ve 3. fázi klinického hodnocení byly 29,25 % (95 % CI, 24,25-34,25).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Prolutex u všech podskupin pediatrické populace ve schválených indikacích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Sérové koncentrace progesteronu v séru vzrostly po subkutánním (s.c.) podání 25 mg přípravku Prolutex 12 zdravým ženám po menopauze. Do jedné hodiny po podání jedné subkutánní dávky byla průměrná C_{max} 50,7±16,3 ng/ml. Koncentrace progesteronu v séru poklesla po monoexponenciálním rozpadu a za

dvanáct hodin po podání byla průměrná koncentrace 6,6±1,6 ng/ml. Minimální sérové koncentrace 1,4±0,5 ng/ml bylo dosaženo za 96 hodin. Farmakokinetická analýza prokázala linearitu tří testovaných subkutánních dávek (25 mg, 50 mg a 100 mg).
Po vícenásobném dávkování 25 mg/denně subkutánním podáním bylo dosaženo koncentrací ustáleného stavu přibližně během 2 dnů léčby přípravkem Prolutex. Hodnoty dna 4,8 ± 1,1 ng/ml byly pozorovány u AUC 346,9 ± 41,9 ng*h/ml 11. den.

Distribuce

U lidí se 96-99 % progesteronu váže na sérové proteiny, jako je albumin (50-54 %) nebo transkortin (43-48 %), zbytek je volně přítomen v plazmě. Díky své rozpustnosti v lipidech progesteron proniká z krevního řečiště do cílových buněk pasivní difuzí.

Biotransformace

Progesteron je primárně metabolizován játry, převážně na pregnanedioly a pregnanolony. Pregnanedioly a pregnanolony se v játrech konjugují na glukuronid a sulfátové metabolity. Progesteronové metabolity, které jsou vylučovány do žluče, mohou projít dekonjugací a mohou se dále metabolizovat ve střevě redukcí, dehydroxylací a epimerizací.

Odbourávání

Progesteron prochází renální a biliární eliminací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě dostupných studií genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.
Studie lokální snášenlivosti a toxicity po opakovaných dávkách provedené s přípravkem Prolutex potvrdily bezpečnostní profil přípravku.

Posouzení rizik pro životní prostředí (ERA)
Studie posouzení rizik pro životní prostředí ukázaly, že progesteron může představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex,
Hydrogenfosforečnan sodný,
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před chladem nebo mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční stříkačka z bezbarvého silikonizovaného skla s jehlou z nerezové oceli, uzavřená na jednom konci krytem jehly a na druhém konci silikonizovanou brombutylovou pístovou zátkou.
Jedna krabička obsahuje 7 nebo 14 předplněných injekčních stříkaček.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok je pouze k jednorázovému použití.
Roztok nepodávejte, pokud obsahuje částice nebo má změněnou barvu.
Tento přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

IBSA Slovakia s.r.o.
Mýtna 42
811 07 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/120/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 11. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 5. 2025