

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prolutex 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass (1,112 ml) inneholder 25 mg progesteron (teoretisk konsentrasjon 22,48 mg/ml).
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Prolutex er indisert som luteal støtte som en del av et behandlingsprogram for assistert reproduksjonsteknologi (ART) hos voksne infertile kvinner som ikke er i stand til å bruke eller tolerere vaginale preparater.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Injeksjon av 25 mg én gang daglig fra dagen for oocyttinnhenting, vanligvis inntil 12 uker med bekreftet graviditet.

Indikasjonene for Prolutex er begrenset til kvinner i fertil alder, og doseringsanbefalinger for barn og eldre er derfor ikke relevant.

Prolutex gis subkutan (25 mg) av pasienten selv etter opplæring eller intramuskulært (25 mg) av lege.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen kliniske data er samlet inn hos pasienter over 65 år.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det er ingen erfaring med bruk av Prolutex hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Prolutex hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått.

Det er ingen relevant bruk av Prolutex hos barn eller eldre i indikasjonen for luteal støtte som en del av et assistert reproduktiv teknologi (ART) behandlingsprogram hos infertile kvinner.

Administrasjonsmåte

Oppstart av behandlingen med Prolutex bør foregå under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Prolutex er ment for intramuskulær eller subkutan administrasjon.

Intramuskulær administrasjon

Velg et passende område (femoral quadriceps i høyre eller venstre lår). Rengjør det valgte området, og før inn en dyp injeksjon (nål i en vinkel på 90°). Legemidlet skal injiseres sakte for å minimere lokal vevskade.

Subkutan administrasjon

Velg et passende område (foran på låret, nedre del av magen), rengjør det valgte området, klem huden godt sammen og før nålen inn i en vinkel på 45° til 90°. Legemidlet skal injiseres sakte for å minimere lokal vevskade.

4.3 Kontraindikasjoner

Prolutex skal ikke brukes hos personer med noen av følgende tilstander:

- Overfølsomhet overfor progesteron eller overfor et eller flere av hjelpestoffene
- Udiagnostisert vaginal blødning
- Kjent missed abortion eller ektopisk graviditet
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon eller -sykdom
- Kjent eller mistenkt kreft i bryst eller kjønnsorganer
- Aktiv arteriell eller venøs tromboembolisme eller alvorlig tromboflebitt, eller en historikk med disse hendelsene
- Porfyri
- En historikk med idiopatisk gulsott, alvorlig kløe eller svangerskapspemfigoid under graviditet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Prolutex bør avbrytes dersom noen av følgende tilstander mistenkes: hjerteinfarkt, cerebrovaskulære sykdommer, arteriell eller venøs tromboembolisme, tromboflebitt eller retinal trombose.

Forsiktighet er indisert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Forsiktighet er indisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon fordi det kan forekomme en opphopning av syklodekstriner

Pasienter med depresjonshistorikk må følges nøye. Vurder seponering dersom symptomene forverres.

Ettersom progesteron kan forårsake en viss grad av væskeretensjon, krever forhold som kan være påvirket av denne faktoren (f.eks. epilepsi, migrene, astma, nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon) nøye observasjon.

En reduksjon i insulinfølsomhet og dermed i glukosetoleranse har blitt observert hos et lite antall pasienter som står på kombinasjonspreparater med østrogen og gestagen. Mekanismen for denne reduksjonen er ikke kjent. Av den grunn bør diabetespasienter observeres nøye mens de får progesteronbehandling (se pkt. 4.5).

Bruk av kjønnssteroider kan også øke risikoen for retinale vaskulære lesjoner. For å forhindre disse sistnevnte komplikasjonene, må det utvises forsiktighet hos brukere > 35 år, hos røykere og hos personer med risikofaktorer for åreforkalkning. Bruk bør avsluttes i tilfelle forbigående iskemiske hendelser, plutselig alvorlig hodepine eller synshemming relatert til papillært ødem eller retinal blødning.

Brå seponering av progesterondosering kan føre til økt angst, humørsvingninger og økt følsomhet for krampeanfall.

Før start av behandling med Prolutex, bør pasienten og hennes partner vurderes av lege for årsaker til infertilitet eller graviditetskomplikasjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver , og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som er kjent for å indukere det hepatiske cytokrom-P450-3A4-systemet (f.eks. rifampicin, karbamazepin, griseofulvin, fenobarbital, fenytoin eller johannesurt (urteprodukter som inneholder *Hypericum perforatum*) kan øke eliminasjonshastigheten og derved redusere biotilgjengeligheten av progesteron.

I motsetning kan ketokonazol og andre cytokrom P450-3A4-hemmere redusere eliminasjonshastigheten og derved øke biotilgjengeligheten av progesteron.

Ettersom progesteron kan påvirke diabeteskontroll, kan det være nødvendig å justere doseringen av antidiabetisk behandling (se pkt. 4.4).

Progestogener kan hemme metabolismen av ciklosporin, noe som fører til økte plasmaciklosporinkonsentrasjoner og en risiko for toksisitet.

Effekten av samtidige injiserbare legemidler på eksponeringen av progesteron fra Prolutex er ikke vurdert. Samtidig bruk med andre legemidler anbefales ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Prolutex brukes til behandling av noen former for infertilitet (se pkt. 4.1 for detaljer).

Graviditet

Prolutex er indisert for luteal støtte som en del av et behandlingsprogram for assistert reproduksjonsteknologi (ART) hos infertile kvinner.

Det er begrensede og ufullstendige data om risikoen for medfødte anomalier, inkludert kjønnsforstyrrelser hos spedbarn av begge kjønn, etter intrauterin eksponering under graviditet.

Frekvensen av medfødte anomalier, spontanabort og ektopisk graviditet observert under den kliniske studien var sammenlignbar med hendelsesfrekvensen beskrevet i den generelle befolkningen, selv om den totale eksponeringen er for lav til at konklusjoner kan trekkes.

Amming

Progesteron skilles ut i morsmelk og Prolutex bør ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Prolutex har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Progesteron kan forårsake døsighet og/eller svimmelhet. Forsiktighet anbefales derfor hos personer som kjører bil og som bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling med Prolutex under klinisk studie er reaksjoner på administrasjonsstedet, bryst- og vulvovaginale lidelser.

Tabellen nedenfor viser de viktigste bivirkningene hos kvinner behandlet med Prolutex i den sentrale kliniske studien. Data uttrykkes etter organklassesystem (SOC) og frekvens.

<u>Organklassesystem (SOC)</u>	<u>Veldig vanlige (≥ 1/10)</u>	<u>Vanlige (≥ 1/100 til <1/10)</u>	<u>Mindre vanlige (≥ 1/1000 til <1/100)</u>
Psykiatriske lidelser			Endringer i stemningsleie
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	Svimmelhet, søvnighet
Gastrointestinale sykdommer		Oppblåst mage Magesmerter Kvalme Oppkast Forstoppelse	Gastrointestinale forstyrrelser
Hud- og underhudssykdommer			Kløe Utslett
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Kramper i livmor Vaginal blødning	Ømme bryster Brystsmerter Vaginal utflod Vulvovaginal kløe Vulvovaginalt ubehag Vulvovaginal betennelse OHSS	Brystsykdommer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på administrasjonsstedet*	Hematom på injeksjonsstedet Indurasjon på injeksjonsstedet Fatigue	Hetetokter, sykdomsfølelse Smerter

* Reaksjoner på administrasjonsstedet, slik som irritasjon, smerte, kløe og hevelse.

Klasseeffekt

Følgende lidelser har ikke blitt rapportert av pasienter i kliniske studier ved bruk av Prolutex, men har blitt beskrevet ved bruk av andre legemidler i denne klassen.

<u>Organklassesystem (SOC)</u>	
Psykiatriske lidelser	Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Søvnløshet
Sykdommer i lever og galleveier	Gulsott
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Menstruasjonsforstyrrelser Premenstruelt syndrom
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria, akne, hirsutisme, alopeci

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vektøkning Anafylaktoide reaksjoner
---	--

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Høye doser progesteron kan forårsake døsighet.

Behandling av overdosering består i seponering av Prolutex sammen med initiering av passende symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og modulatorer i kjønnsystemet; Gestagener; Pregnen-(4)-derivater, ATC-kode: G03DA04.

Progesteron er et naturlig forekommende steroid som utskilles av eggstokkene, morkaken og binyrene. I nærvær av tilstrekkelige mengder østrogen omdanner progesteron proliferativt endometrium til sekretorisk endometrium. Progesteron er nødvendig for å øke endometriets reseptivitet for implantasjon av et embryo. Når et embryo er implantert, virker progesteron for å opprettholde graviditeten.

Klinisk effekt og sikkerhet

Pågående graviditetsrater etter 10-ukers luteal støtte med Prolutex 25 mg/dag (N=318) hos pasienter som hadde embryooverføring i fase III-studien var 29,25 % (95 % KI: 24,25–34,25).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelbyrå har frafalt plikten til å levere resultatene fra studier med Prolutex hos alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for de gitte indikasjonene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Serumkonsentrasjoner av progesteron økte etter subkutan (s.c.) administrasjon av 25 mg Prolutex til 12 friske postmenopausale kvinner. Etter én time etter administrasjon av en enkelt s.c.-dose var gjennomsnittlig C_{max} 50,7 ± 16,3 ng/ml. Serumkonsentrasjoner av progesteron ble redusert etter et mono-eksponentielt fall, og etter tolv timer etter administrasjon var gjennomsnittlig konsentrasjon 6,6 ± 1,6 ng/ml. Minste serumkonsentrasjon, 1,4 ± 0,5 ng/ml, ble nådd ved 96-timerspunktet. Farmakokinetisk analyse viste linearitet i de tre s.c.-dosene som ble testet (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Etter flere doser på 25 mg/daglig via subkutan administrasjon, ble steady state-konsentrasjoner oppnådd innen ca. 2 dager etter behandling med Prolutex. Bunnverdier på 4,8 ± 1,1 ng/ml ble observert med AUC på 346,9 ± 41,9 ng * t/ml på dag 11.

Distribusjon

Hos mennesker er 96–99 % av progesteron bundet til serumproteiner som albumin (50–54 %) eller transkortin (43–48 %), og resten er fritt i plasma. På grunn av lipidløseligheten, beveger progesteron seg fra blodet til målcellene ved passiv diffusjon.

Biotransformasjon

Progesteron metaboliseres i stor grad til graviddioler og pregnanoloner hovedsakelig i leveren. Pregnanedioler og pregnanoloner konjugeres i leveren til glukuronid- og sulfatmetabolitter. Progesteronmetabolitter utskilt via gallen kan dekonjugeres og metaboliseres videre i tarmen via reduksjon, dehydroksylering og epimerisering.

Utskillelse

Progesteron utskilles via nyre og galle.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kaniner ble behandlet med 6,7 mg/kg /dag med Prolutex i opptil 7 påfølgende dager ved s.c. og i.m.-injeksjon. Ingen relevant virkning tilskrevet behandlingen med Prolutex ved s.c.-veien ble sett ved lokal, makroskopisk og histopatologisk undersøkelse.

Ved lokale undersøkelser fikk dyr dosert med bærer og progesteron ved i.m.-veien i 7 dager, en svak lokal reaksjon som hematom eller rød indurasjon av muskelen. En høyere forekomst av ødem ble observert hos dyr dosert med Prolutex. Disse tegnene ble korrelert med en lokal vevsnekrose og makrofagrespons ved histopatologisk undersøkelse. Moderat fibrose var assosiert med intramuskulær administrasjon av Prolutex etter den sju dager lange observasjonsperioden etter behandling. Imidlertid var ingen av de histologiske endringene som ble observert markante eller omfattende.

En lengre tids studie ble utført med administrasjon av Prolutex ved 1 mg/kg/dag s.c. eller ved 4 mg/kg/dag i.m. Ingen toksikologisk viktige kliniske tegn ble registrert, og de observerte mindre tegnene var generelt like som hos dem som fikk bærer. Histopatologisk undersøkelse av injeksjonsstedene etter 28 dagers behandling identifiserte mindre endringer, og disse var generelt lik hos de dyrene som fikk bærer. Etter observasjonsperioden etter behandling (14 dager) var det ingen endringer knyttet til injeksjon med progesteron.

Andre prekliniske studier har ikke avdekket andre virkninger enn dem som kan forklares ut fra den kjente hormonprofilen til progesteron. Det bør imidlertid tas i betraktning at kjønnssteroider som progesteron kan fremme veksten av visse hormonavhengige vev og svulster.

Virkestoffet progesteron viser en miljørisiko for vannmiljøet, spesielt for fisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

hydroksypropylbetadeks
dinatriumfosfat
natriumdihydrogenfosfatdihydratvann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

Legemidlet må brukes umiddelbart etter første åpning. Eventuell gjenværende oppløsning må kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst hetteglass av type I utstyrt med en brombutylgummipropp og en aluminiumsforsegling og "avtrekkbar" hette. Hver pakning inneholder 1, 7 eller 14 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Oppløsningen er kun til engangsbruk.

En medisinsk spesialist må utføre alle i.m.-injeksjoner.

Oppløsningen skal ikke administreres hvis den inneholder partikler eller er misfarget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13556

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.10.2020

10. OPPDATERINGSDATO

17.11.2023