

8. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Prolutex, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

**0. D.SP.NR.**

32162

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prolutex

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver fyldt injektionssprøjte (1,112 ml) indeholder 25 mg progesteron (22,48 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar farveløs opløsning uden synlige partikler.

Opløsningen har en osmolalitet på cirka 250 mOsmol/kg og en pH mellem 5 og 8.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Prolutex er indiceret hos voksne til luteal støtte som en del af et assisteret reproduktiv teknologi (ART)-behandlingsprogram hos infertile kvinder, der ikke er i stand til at bruge eller ikke kan tåle vaginale præparater.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

Injektion en gang daglig af 25 mg fra dagen for oocytudtagning, normalt indtil 12 ugers bekræftet graviditet.

Eftersom indikationerne for Prolutex er begrænset til kvinder i den fødedygtige alder, er doseringsanbefalingerne ikke relevante for børn og ældre.

Prolutex gives subkutant (25 mg) af patienten selv efter oplæring deri eller af en sundhedsperson eller en læge.

Særlige populationer

*Ældre*

Der er ikke indsamlet kliniske data hos patienter over 65 år.

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

Der er ingen erfaring med brug af Prolutex hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Prolutex hos børn (0 til 18 år) er ikke klarlagt.

Det er ikke relevant at anvende Prolutex hos den pædiatriske population eller hos ældre til indikationen luteal støtte som led i et behandlingsprogram for assisteret reproduktiv teknologi (ART) hos infertile kvinder.

**Administration**

Behandling med Prolutex bør initieres under tilsyn af en læge med erfaring i behandling af fertilitetsproblemer.

Prolutex er beregnet til subkutan administration.

Vælg et passende område (forsiden af låret, nedre abdomen), rens det valgte område, klem huden fast sammen og indsæt nålen i en vinkel på 45° til 90°. Produktet skal injiceres langsomt for at minimere lokal vævsskade.

Hver fyldt injektionssprøjte er kun til engangsbrug.

**4.3 Kontraindikationer**

Prolutex bør ikke bruges til personer med nogen af følgende tilstande:

* Overfølsomhed over for progesteron eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Udiagnosticeret vaginal blødning
* Kendt ”missed abortion” eller ektopisk graviditet
* Svær leverdysfunktion eller -sygdom
* Kendt eller mistanke om bryst- eller kønsorganskræft
* Aktiv arteriel eller venøs tromboemboli eller svær tromboflebitis eller en forhistorie med disse hændelser
* Porfyri
* En historie med idiopatisk gulsot, svær pruritus eller svangerskabs-pemfigoid under graviditet.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Prolutex bør seponeres, hvis der er mistanke om en af følgende tilstande: myokardieinfarkt, cerebrovaskulære lidelser, arteriel eller venøs tromboembolisme, tromboflebitis eller retinal trombose.

Forsigtighed er indiceret hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion.

Forsigtighed er indiceret hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion, da der kan ske en akkumulering af cyclodextriner.

Patienter med en historie med depression skal overvåges nøje. Overvej seponering, hvis symptomerne forværres.

Fordi progesteron kan forårsage en vis grad af væskeretention, kræver tilstande, der kan være påvirket af denne faktor (f.eks. epilepsi, migræne, astma, hjerte- eller nyrefunktion) nøje observation.

Et fald i insulinfølsomhed og dermed glucosetolerance er observeret hos et lille antal patienter, der får østrogen-gestagen-kombinationslægemidler. Mekanismen for dette fald er ikke kendt. Af denne grund bør diabetespatienter observeres nøje, mens de modtager progesteronbehandling (se pkt. 4.5).

Brug af kønssteroider kan også øge risikoen for retinal vaskulære læsioner. For at forhindre disse sidstnævnte komplikationer skal der udvises forsigtighed hos brugere > 35 år, hos rygere og hos personer med risikofaktorer for åreforkalkning. Brug bør afsluttes i tilfælde af forbigående iskæmiske hændelser, forekomst af pludselig svær hovedpine eller synsnedsættelser relateret til papillær ødem eller retinal blødning.

Pludselig seponering af progesterondosering kan medføre øget angst, humørsvingninger og øget følsomhed over for anfald.

Før behandling med Prolutex startes skal patienten og hendes partner vurderes af en læge for årsager til infertilitet eller graviditetskomplikationer.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lægemidler, der vides at inducere det hepatiske cytochrom-P450-3A4-system (f.eks. rifampicin, carbamazepin, griseofulvin, phenobarbital, phenytoin eller perikon (hypericum perforatum-holdige urteprodukter)) kan øge eliminationshastigheden og derved nedsætte progesterons biotilgængelighed.

I modsætning hertil kan ketoconazol og andre hæmmere af cytochrom P450-3A4 nedsætte eliminationshastigheden og derved øge progesterons biotilgængelighed.

Da progesteron kan påvirke diabetisk kontrol, kan det være nødvendigt at justere den antidiabetiske dosis (se pkt. 4.4).

Progestogener kan hæmme ciclosporinmetabolisme, hvilket fører til øgede plasma-ciclosporinkoncentrationer og en risiko for toksicitet.

Effekten af samtidig injicerbare produkter på eksponeringen af progesteron fra Prolutex er ikke blevet vurderet. Samtidig brug med andre lægemidler anbefales ikke.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Prolutex anvendes til behandling af visse former for infertilitet (se pkt. 4.1 for alle oplysninger).

Graviditet

Prolutex er indiceret til luteal support som en del af et behandlingsprogram for Assisted Reproductive Technology (ART) hos infertile kvinder.

Der er begrænsede og inkonklusive data om risikoen for medfødte anomalier, herunder kønsforstyrrelser hos mandlige eller kvindelige spædbørn efter intrauterin eksponering under graviditet. Hyppigheden af medfødte anomalier, spontan abort og ektopisk graviditet observeret under det kliniske forsøg var sammenlignelig med den hændelsesrate, der er beskrevet i den almindelige befolkning, skønt den samlede eksponering er for lav til at der kan drages konklusioner.

Amning

Progesteron udskilles i modermælk og Prolutex bør ikke anvendes under amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Prolutex påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Progesteron kan forårsage døsighed og/eller svimmelhed, derfor tilrådes forsigtighed hos bilister og dem, der betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling med Prolutex under kliniske forsøg er reaktioner på indgivelsesstedet, bryst- og vulvovaginale lidelser.

Nedenstående tabel viser de vigtigste bivirkninger hos kvinder behandlet med Prolutex i det afgørende kliniske forsøg. Data udtrykkes efter systemorganklasse (SOC) og frekvens.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Systemorganklasse (SOC)*** | ***Meget almindelig***  ***(≥1/10)*** | ***Almindelige***  ***(≥1/100 til <1/10)*** | ***Ikke almindelig***  ***(≥1/1000 til <1/100)*** |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Humørændringer |
| Nervesystemet |  | Hovedpine | Svimmelhed,  Søvnighed |
| Mave-tarm-kanalen |  | Maveudspiling Mavesmerter  Kvalme  Opkast  Forstoppelse | Gastrointestinale forstyrrelser |
| Hud og subkutane væv |  |  | Kløe  Udslæt |
| Det reproduktive system og mammae | Kramper i underlivet  Vaginal blødning | Brystømhed  Brystsmerter  Vaginaludflåd  Vulvovaginal kløe  Vulvovaginalt ubehag  Vulvovaginal betændelse  OHSS | Brystlidelser |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Reaktioner på administrationsstedet \* | Hæmatom på injektionsstedet  Induration på injektionsstedet  Træthed | Varmefølelse  Ubehag  Smerte |

\* Reaktioner på administrationsstedet, såsom irritation, smerte, kløe og hævelse.

Klassevirkninger

Følgende lidelser, selvom de ikke er rapporteret af patienter i kliniske studier ved brug af Prolutex, er blevet beskrevet med andre lægemidler i denne klasse medicin.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse (SOC)** |  |
| Psykiske forstyrrelser | Depression |
| Nervesystemet | Søvnløshed |
| Lever og galdeveje | Gulsot |
| Det reproduktive system og mammae | Menstruationsforstyrrelser  Præmenstruelt lignende syndrom |
| Hud og subkutane væv | Urticaria, acne, hirsutisme, alopecia |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Vægtøgning  Anafylaktoide reaktioner |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Høje doser progesteron kan forårsage døsighed.

Behandling af overdosering består i seponering af Prolutex sammen med indledning af passende symptomatisk og understøttende pleje.

**4.10 Udlevering**

NBS (kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i gynækologi/obstetrik).

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet; Progestogener Pregnen-(4) derivater, ATC-kode: G03DA04.

Progesteron er et naturligt forekommende steroid, der udskilles af æggestokkene, moderkagen og binyrerne. Ved tilstedeværelse af tilstrækkeligt østrogen transformerer progesteron et proliferativ endometrium til et sekretorisk endometrium. Progesteron er nødvendigt for at øge endometriemodtagelighed for implantation af et embryo. Når et embryo er implanteret, hjælper progesteron med at opretholde graviditeten.

Klinisk virkning og sikkerhed

Løbende graviditetsrater efter 10-ugers luteal støtte med Prolutex 25 mg/dag (N = 318) hos patienter, der havde fået foretaget embryotransfer i det kliniske fase III-forsøg, var 29,25 % (95 % CI: 24,25 - 34,25).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Prolutex i alle undergrupper af den pædiatriske population for de godkendte indikationer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Progesteronserumkoncentrationer steg efter subkutan (s.c.) administration af 25 mg Prolutex til 12 raske kvinder efter menopausen. En time efter administration af en enkelt s.c.-dosis var den gennemsnitlige Cmax 50,7 ± 16,3 ng/ml. Progesteronserumkoncentrationen faldt efter et mono-eksponentielt henfald, og tolv timer efter administration var den gennemsnitlige koncentration 6,6 ± 1,6 ng/ml. Den minimale serumkoncentration, 1,4 ± 0,5 ng/ml, blev nået på 96-timers tidspunktet. Farmakokinetisk analyse viste linearitet af de testede tre s.c.-doser (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Efter flere doser på 25 mg/daglig via subkutan administration blev steady state-koncentrationer opnået inden for ca. 2 dage efter behandling med Prolutex. Dalværdier på 4,8 ± 1,1 ng/ml blev observeret med AUC'er på 346,9 ± 41,9 ng \* time/ml på dag 11.

Fordeling

Hos mennesker er 96-99 % af progesteron bundet til serumproteiner som albumin (50-54 %) eller transcortin (43-48 %), og resten er frit i plasmaet. På grund af dets lipidopløselighed bevæger progesteron sig fra blodbanen til dets målceller gennem passiv diffusion.

Biotransformation

Progesteron metaboliseres primært af leveren i vid udstrækning til pregnandioler og pregnenoloner. Pregnanedioler og pregnenoloner konjugeres i leveren til glucuronid- og sulfatmetabolitter. Progesteronmetabolitter, der udskilles i galden, kan dekonjugeres og kan yderligere metaboliseres i tarmen via reduktion, dehydroxylering og epimerisering.

Elimination

Progesteron gennemgår nyre- og galdeeliminering.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kaniner blev behandlet med Prolutex 6,7 mg/kg/dag i op til 7 på hinanden følgende dage ved s.c.- og i.m.-injektion. Ingen relevant effekt tilskrevet behandlingen med Prolutex ved s.c.-ruten blev set ved lokal, makroskopisk og histopatologisk undersøgelse.

Ved lokale undersøgelser havde dyr, der fik doseret vehiklet og progesteron gennem i.m.-ruten i 7 dage, en let lokal reaktion, såsom hæmatom eller rød induration af musklen. En højere forekomst af ødem blev observeret hos dyr doseret med Prolutex. Disse tegn blev korreleret med en lokal vævsnekrose og makrofagrespons ved histopatologisk undersøgelse. Moderat fibrose var forbundet med intramuskulær administration af Prolutex efter den syv dage lange observationsperiode efter behandling. Imidlertid var ingen af de observerede histologiske ændringer markante eller omfattende.

En længerevarende undersøgelse blev udført med administration af Prolutex 1 mg/kg/dag s.c. eller 4 mg/kg/dag i.m. Ingen toksikologisk vigtige kliniske tegn blev registreret, og de observerede mindre tegn svarede generelt til dem, der modtog vehikel. Histopatologisk undersøgelse af injektionsstederne efter 28 dages behandling identificerede mindre ændringer, som generelt svarede til de dyr, der fik vehikel. Efter observationsperioden efter behandling (14 dage) var der ingen ændringer forbundet med injektion af Prolutex.

Andre prækliniske undersøgelser har ikke afsløret andre virkninger end dem, der kan forklares ud fra den kendte hormonprofil af progesteron. Det skal dog huskes, at kønssteroider såsom progesteron kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

Miljørisikovurdering

Det aktive stof progesteron viser en miljømæssig risiko for vandmiljøet, især for fisk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxypropylbetadex

Dinatriumphosphat

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Sprøjte af siliconebehandlet, farveløst glas med påsat kanyle af rustfrit stål, der er lukket med et kanyleskjold i den ene ende og med en stempelprop af siliconebehandlet brombutylgummi i den anden ende.

Pakningsstørrelser: 7 og 14 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Opløsningen er kun til engangsbrug.

Opløsningen bør ikke administreres, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

IBSA Farmaceutici Italia srl

Via Martiri di Cefalonia 2

26900 Lodi

Italien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67669

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. august 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. januar 2024