

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prolutex 25 mg, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon (1,112 ml) bevat 25 mg progesteron (theoretische concentratie 22,48 mg/ml). Zie rubriek 6.1 voor een volledige lijst van hulpstoffen.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.  
Heldere kleurloze oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Prolutex 25 mg, oplossing voor injectie is geïndiceerd bij volwassenen voor luteale ondersteuning als onderdeel van een behandelingsprogramma met begeleide voortplantingstechnologie ('Assisted Reproductive Technology (ART)') bij onvruchtbare vrouwen die vaginale preparaten niet kunnen gebruiken of verdragen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen*

Eenmaal daags injectie van 25 mg vanaf de dag waarop de eikel geoogst wordt, gewoonlijk tot 12 weken bevestigde zwangerschap.

Aangezien de indicaties voor Prolutex zijn beperkt tot vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zijn doseringsaanbevelingen voor kinderen en ouderen niet van toepassing.

Prolutex wordt subcutaan (25 mg) toegediend door de patiënte zelf of intramusculair (25 mg) door een arts.

##### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Er zijn geen klinische gegevens verzameld bij patiënten ouder dan 65 jaar.

##### *Nier- en leverinsufficiëntie*

Er is geen ervaring met het gebruik van Prolutex bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Prolutex bij kinderen (0 tot 18 jaar) is niet vastgesteld.

Er is geen relevant gebruik van Prolutex bij pediatrische patiënten of ouderen met de indicatie voor luteale ondersteuning als onderdeel van een behandelingsprogramma met begeleide voortplantingstechnologie (ART) bij onvruchtbare vrouwen.

### **Wijze van toediening**

Behandeling met Prolutex moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van vruchtbaarheidsproblemen.

Prolutex is bedoeld voor intramusculaire of subcutane toediening.

#### *Intramusculaire toediening*

Kies een geschikt gebied (femorale quadriceps van de rechter- of linkerzijde). Veeg het voorgestelde gebied schoon, breng een diepe injectie in (naald onder een hoek van 90°). Het product moet langzaam worden geïnjecteerd om lokale weefselschade te minimaliseren.

#### *Subcutane toediening*

Kies een geschikt gebied (voorkant van de dij, onderbuik), veeg het voorgestelde gebied schoon, knijp de huid stevig samen en steek de naald in een hoek van 45 ° tot 90 °. Het product moet langzaam worden geïnjecteerd om lokale weefselschade te minimaliseren.

### **4.3 Contra-indicaties**

Prolutex mag niet worden gebruikt bij personen met een van de volgende aandoeningen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Vaginale bloeding waarvan de diagnose niet is gesteld
- Bekende gemiste abortus of buitenbaarmoederlijke zwangerschap
- Ernstige leverfunctiestoornis of -ziekte
- Bekende of vermoede borstkanker of kanker van de geslachtsorganen
- Actieve arteriële of veneuze trombo-embolie of ernstige tromboflebitis, of een voorgeschiedenis van deze gebeurtenissen
- Porfyrie
- Een voorgeschiedenis van idiopathische geelzucht, ernstige pruritus of pemphigoides gestationis tijdens de zwangerschap.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Prolutex moet worden stopgezet als een van de volgende aandoeningen wordt vermoed: myocardinfarct, cerebrovasculaire aandoeningen, arteriële of veneuze trombo-embolie, tromboflebitis of retinale trombose.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen, omdat accumulatie van cyclodextrines kan optreden.

Patiënten met een voorgeschiedenis van depressie moeten nauwlettend worden gevolgd. Overweeg om te stoppen als de symptomen verergeren.

Omdat progesteron een zekere mate van vochtretentie kan veroorzaken, vereisen aandoeningen die door deze factor kunnen worden beïnvloed (bijv. epilepsie, migraine, astma, hart- of nierinsufficiëntie) zorgvuldige observatie.

Een afname in insulinegevoeligheid, en daardoor in glucosetolerantie, is waargenomen bij een klein aantal patiënten die oestrogeen-progestageen combinatiegeneesmiddelen gebruiken. Het mechanisme van deze afname is niet bekend. Om deze reden moeten diabetespatiënten zorgvuldig worden geobserveerd tijdens de behandeling met progesteron (zie rubriek 4.5).

Gebruik van geslachtshormonen kan ook het risico op retinale vasculaire laesies verhogen. Om deze laatste complicaties te voorkomen, is voorzichtigheid geboden bij gebruikers > 35 jaar, bij rokers en bij mensen met risicofactoren voor atherosclerose. Het gebruik moet worden stopgezet in geval van voorbijgaande ischemische voorvallen, optreden van plotselinge ernstige hoofdpijn of visusstoornissen gerelateerd aan papillair oedeem of retinale bloeding.

Plotseling stoppen met de dosering van progesteron kan verhoogde angst, humeurigheid en verhoogde gevoeligheid voor insulten veroorzaken.

Voordat de patiënte met de behandeling met Prolutex begint, moeten de patiënte en haar partner door een arts worden beoordeeld op oorzaken van onvruchtbaarheid of zwangerschapscomplicaties.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het hepatische cytochroom-P450-3A4-systeem induceren (bijv. rifampicine, carbamazepine, griseofulvine, fenobarbital, fenytoïne of sint-janskruid (kruidenproducten die *Hypericum perforatum* bevatten) kunnen de eliminatiesnelheid verhogen en daardoor de biologische beschikbaarheid van progesteron verminderen.

Ketoconazol en andere remmers van cytochroom P450-3A4 kunnen daarentegen de eliminatiesnelheid verlagen en daardoor de biologische beschikbaarheid van progesteron verhogen.

Aangezien progesteron de diabetische controle kan beïnvloeden, kan een aanpassing van de antidiabetische dosering nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Progestagenen kunnen het ciclosporinemetabolisme remmen, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van ciclosporine en een risico op toxiciteit.

Het effect van gelijktijdige injecteerbare producten op de blootstelling aan progesteron uit Prolutex is niet beoordeeld. Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Vruchtbaarheid**

Prolutex wordt gebruikt bij de behandeling van sommige vormen van onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1 voor volledige details).

##### **Zwangerschap**

Prolutex is geïndiceerd voor luteale ondersteuning als onderdeel van een behandelingsprogramma voor begeleide voortplantingstechnologie (‘Assisted Reproductive Technology (ART)’) bij onvruchtbare vrouwen.

Er zijn beperkte en onduidelijke gegevens over het risico op aangeboren afwijkingen, waaronder genitale afwijkingen bij mannelijke of vrouwelijke zuigelingen, na intra-uteriene blootstelling tijdens de zwangerschap. Het percentage aangeboren afwijkingen, spontane abortus en buitenbaarmoederlijke zwangerschappen die tijdens het klinische onderzoek werden waargenomen, was vergelijkbaar met het percentage voorvallen dat werd beschreven in de algemene populatie, hoewel de totale blootstelling te laag is om conclusies te kunnen trekken.

### **Borstvoeding**

Progesteron wordt uitgescheiden in de moedermelk en Prolutex mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Prolutex heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Progesteron kan slaperigheid en/of duizeligheid veroorzaken; daarom is voorzichtigheid geboden bij bestuurders en degenen die machines bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met Prolutex tijdens klinisch onderzoek zijn reacties op de toedieningsplaats, borst- en vulvo-vaginale aandoeningen.

De onderstaande tabel geeft de belangrijkste bijwerkingen weer bij vrouwen die worden behandeld met Prolutex in de pivotale klinische studie. Gegevens worden uitgedrukt per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie.

<u>Systeem/orgaanklasse (SOC)</u>	<u>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>)</u>	<u>Vaak (<math>\geq 1/100</math> tot <math>&lt; 1/10</math>)</u>	<u>Soms (<math>\geq 1/1000</math> tot <math>&lt; 1/100</math>)</u>
Psychische stoornissen			Stemming veranderd
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid, Slaperigheid
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Opgezette buik Buikpijn Misselijkheid Braken (overgeven) Obstipatie	Gastro-intestinale stoornissen
Huid- en onderhuidaandoeningen			Jeuk (pruritus) Huiduitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Baarmoederspasmus Vaginale bloeding	Gevoelige borsten Borstpijn Vaginale afscheiding Vulvo-vaginale jeuk Vulvo-vaginaal ongemak Vulvo-vaginale ontsteking Ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS)	Borstaandoeningen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-	Toedieningsplaats-reacties*	Hematoom op de injectieplaats	Zich warm voelen, Malaise

stoornissen		Verharding van de injectieplaats Vermoeidheid	Pijn
-------------	--	---	------

\* Toedieningsplaats-reacties zoals irritatie, pijn, jeuk en zwelling.

### **Klasse effecten**

De volgende aandoeningen, hoewel niet gemeld door patiënten in klinische onderzoeken met Prolutex zijn beschreven met andere geneesmiddelen in deze klasse van geneesmiddelen.

<b><u>Systeem/orgaanklasse (SOC)</u></b>	
Psychische stoornissen	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Slapeloosheid (insomnie)
Lever- en galaandoeningen	Geelzucht
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Menstruatiestoornissen Premenstrueel-achtig syndroom
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria, Acne, Hirsutisme, Alopecia
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gewichtstoename Anafylactoïde reacties

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Hoge doses progesteron kunnen slaperigheid veroorzaken.

Behandeling van overdosering bestaat uit stopzetting van Prolutex, samen met het starten van passende symptomatische en ondersteunende zorg.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel; progestagenen; pregneen-(4)-derivaten, ATC-code: G03DA04.

Progesteron is een van nature voorkomende steroïde die wordt uitgescheiden door de eierstok, placenta en bijnieren. In aanwezigheid van voldoende oestrogeen, transformeert progesteron een proliferatief endometrium in een secretoire endometrium. Progesteron is nodig om de endometriale ontvankelijkheid voor implantatie van een embryo te vergroten. Zodra een embryo is geïmplant, werkt progesteron om de zwangerschap in stand te houden.

### **Klinische werkzaamheid en veiligheid**

Lopende zwangerschapspercentages na 10 weken luteale ondersteuning met Prolutex 25 mg/dag (N = 318) bij patiënten die een embryo transfer hadden in het klinische fase III-onderzoek waren 29,25% (95% BI: 24,25 - 34,25).

### **Pediatische patiënten**

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Prolutex in alle subgroepen van de pediatische populatie voor de toegekende indicaties

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Absorptie**

De serumconcentraties van progesteron stegen na subcutane (s.c.) toediening van 25 mg Prolutex bij 12 gezonde postmenopauzale vrouwen. Eén uur na toediening van een enkele sc-dosis was de gemiddelde  $C_{max}$   $50,7 \pm 16,3$  ng/ml. De serumconcentratie van progesteron nam af na een mono-exponentieel verval en twaalf uur na toediening was de gemiddelde concentratie  $6,6 \pm 1,6$  ng/ml. De minimale serumconcentratie,  $1,4 \pm 0,5$  ng/ml, werd bereikt op het 96-uur tijdpunt. Farmacokinetische analyse toonde lineariteit aan van de drie geteste s.c.-doses (25 mg, 50 mg en 100 mg).

Na meervoudige toediening van 25 mg/dag via subcutane toediening, werden steady-state-concentraties bereikt binnen ongeveer 2 dagen na behandeling met Prolutex. Dalwaarden van  $4,8 \pm 1,1$  ng/ml werden waargenomen met AUC's van  $346,9 \pm 41,9$  ng\* uur/ml op dag 11.

### **Distributie**

Bij mensen wordt 96-99% van progesteron gebonden aan serumeiwitten zoals albumine (50-54%) of transcortine (43-48%), en de rest is vrij in het plasma. Vanwege zijn lipidenoplosbaarheid gaat progesteron via passieve diffusie van de bloedbaan naar zijn doelcellen.

### **Biotransformatie**

Progesteron wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd, grotendeels tot pregnaanediolen en pregnanolonen. Pregnaanediolen en pregnanolonen worden in de lever geconjugeerd tot glucuronide- en sulfaatmetabolieten. Metabolieten van progesteron dat in de gal worden uitgescheiden, kunnen worden gedeconjugeerd en kunnen verder worden gemetaboliseerd in de darmen via reductie, dehydroxylering en epimerisatie.

### **Eliminatie**

Progesteron wordt via de nieren en via de gal uitgescheiden.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Konijnen werden behandeld met 6,7 mg/kg/dag Prolutex tot 7 opeenvolgende dagen door middel van s.c. en i.m. injectie. Geen relevant effect toegeschreven aan de behandeling met Prolutex via de s.c.-route werd waargenomen bij lokaal, macroscopisch en histopathologisch onderzoek.

Bij lokale onderzoeken vertoonden dieren die gedurende 7 dagen het vehikel en progesteron kregen toegediend via de i.m.-route een lichte lokale reactie, zoals hematoom (bloeduitstorting) of rode verharding van de spier. Een hogere incidentie van oedeem werd waargenomen bij dieren die werden gedoseerd met Prolutex. Deze tekenen waren gecorreleerd aan een lokale weefselnecrose en macrofaagrespons bij histopathologisch onderzoek. Matige fibrose was geassocieerd met intramusculaire toediening van Prolutex na de observatieperiode van zeven dagen na de behandeling. Geen van de waargenomen histologische veranderingen was echter uitgesproken of uitgebreid.

Een langdurig onderzoek werd uitgevoerd met toediening van Prolutex bij 1 mg/kg/dag s.c. of bij 4 mg/kg/dag i.m.. Er werden geen toxicologisch belangrijke klinische symptomen geregistreerd, en de waargenomen kleine tekenen waren over het algemeen vergelijkbaar met die welke het vehikel kregen. Histopathologisch onderzoek van de injectieplaatsen na 28 dagen behandeling bracht kleine veranderingen aan het licht; die waren over het algemeen vergelijkbaar met die van de dieren die het vehikel kregen. Na de observatieperiode na de behandeling (14 dagen) waren er geen veranderingen in verband met injectie van Prolutex.

Andere preklinische onderzoeken hebben geen andere effecten aan het licht gebracht dan die welke kunnen worden verklaard op basis van het bekende hormoonprofiel van progesteron. Houd er echter rekening mee dat geslachtshormonen zoals progesteron de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

De werkzame stof progesteron vertoont een milieurisico voor het aquatisch milieu, vooral voor vissen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hydroxypropylbetadex  
Dinatriumfosfaat  
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Het geneesmiddel moet onmiddellijk na de eerste opening worden gebruikt: alle resterende oplossing moet worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Kleurloze type I glazen injectieflacon, voorzien van een broombutyl rubberen stop en een aluminium verzegeling en 'flip-off'-dop. Elke verpakking bevat 1, 7 of 14 injectieflacons. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De oplossing is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Een medisch specialist moet alle i.m.-injecties uitvoeren.

De oplossing mag niet worden toegediend als deze deeltjes bevat of verkleurd is.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

IBSA Farmaceutici Italia Srl  
Via Martiri di Cefalonia 2  
26900 Lodi  
Italië

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 127083

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 2020  
Datum van laatste verlenging: 16 oktober 2025

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 10 april 2025.