

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prolutex 25 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit (1,112 ml) bevat 25 mg progesteron (22,48 mg/ml).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Heldere kleurloze oplossing, in wezen vrij van zichtbare deeltjes.
De oplossing heeft een osmolaliteit van ongeveer 250 mOsmol/kg en een pH tussen 5 en 8.

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 na het krijgen van instructie, door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of 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 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.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

- Overgevoeligheid voor progesteron 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 ($\geq 1/10$)</u>	<u>Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)</u>	<u>Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)</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 toedieningsplaatsstoornissen	Toedieningsplaatsreacties*	Hematoom op de injectieplaats Verharding van de injectieplaats	Zich warm voelen, Malaise Pijn

		Vermoeidheid	
--	--	--------------	--

* 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.

<u>Systeem/orgaanklasse (SOC)</u>	
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.

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).

Pediatrische 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 pediatrie 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 tijdstip. 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.

Environmental risk assessment (ERA)

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Gesiliconiseerde kleurloze glazen injectiespuit met een vastgezette roestvrijstalen naald, aan het ene uiteinde afgesloten door een naaldbeschermer en aan het andere uiteinde door een gesiliconiseerde broombutyl zuigerstop. Elke kartonnen doos bevat 7 of 14 voorgevulde spuiten.
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.

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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 129873

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 augustus 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 6.1: 17 november 2023.