

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Prolutex[®], 25 mg, rastvor za injekciju

INN: progesteron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica (1,112 mL rastvora za injekciju) sadrži 25 mg progesterona (teorijska koncentracija 22,48 mg/mL).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Prolutex je namenjen za primenu kod odraslih žena kao podrška lutealnoj fazi u sklopu Asistiranih Reproductivnih Tehnologija (ART), u lečenju infertiliteta kod žena koje ne mogu da upotrebljavaju, ili ne podnose, vaginalne preparate.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Jedna injekcija od 25 mg dnevno od dana aspiracije oocita, obično do 12. nedelje potvrđene trudnoće.

Kako su indikacije za primenu leka Prolutex namenjene samo za žene u reproduktivnom periodu, preporuke za doziranje kod dece i starijih osoba nisu odgovarajuće.

Lek Prolutex se primenjuje kao intramuskularna (25 mg) ili supkutana (25 mg) injekcija.

Stariji pacijenti

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni kod pacijentkinja starosti preko 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema dostupnih podataka o primeni leka Prolutex kod pacijentkinja sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Prolutex kod dece (0 do 18 godina) nije utvrđena.

Primena leka Prolutex nije opravdana kod pedijatrijske populacije ili kod starijih pacijenata za indikaciju podrška lutealnoj fazi u sklopu Asistiranih Reproductivnih Tehnologija (ART) u lečenju infertiliteta kod žena.

Način primene

Terapiju lekom Prolutex treba započeti pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju problema plodnosti.

Lek Prolutex je namenjen za intramuskularnu ili supkutanu upotrebu.

Intramuskularna primena

Izaberite odgovarajuće mesto za primenu injekcije (femoralni kvadriceps desne ili leve butine), očistite predloženo mesto primene i injektujte iglu duboko (igla pod uglom od 90°). Lek treba polako injektovati kako bi se smanjilo lokalno oštećenje tkiva.

Supkutana primena

Izaberite odgovarajuće mesto za primenu injekcije (prednji deo butine, donji deo abdomena), očistite predloženo mesto primene, uštinite kožu čvrsto i injektujte iglu pod uglom od 45° do 90°. Lek treba polako injektovati kako bi se smanjilo lokalno oštećenje tkiva.

4.3. Kontraindikacije

Lek Prolutex se ne sme primenjivati kod osoba koje imaju neko od navedenih stanja:

- preosetljivost na progesteron ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- vaginalno krvarenje nepoznatog uzroka,
- utvrđen zadržani pobačaj (engl. *missed abortion*) ili ektopična trudnoća,
- teški poremećaj funkcije jetre ili oboljenje jetre,
- utvrđen ili kada se sumnja na karcinom dojke ili genitalnog trakta,
- aktivna arterijska ili venska tromboembolija ili teški tromboflebitis ili postojanje ovih stanja u anamnezi,
- porfirija,
- idiopatska žutica u istoriji bolesti, teški pruritus ili pemfigoidni sindrom u trudnoći.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primenu leka Prolutex treba prekinuti ukoliko se sumnja na sledeća stanja: infarkt miokarda, cerebrovaskularne poremećaje, arterijsku ili vensku tromboemboliju, tromboflebitis ili trombozu retine.

Oprez je neophodan kod pacijentkinja koje imaju blagi do umereni poremećaj funkcije jetre.

Pacijentkinje sa depresijom u istoriji bolesti zahtevaju pažljivo praćenje. Treba razmotriti prekid primene leka ukoliko se simptomi pogoršaju.

S obzirom na to da progesteron može da utiče u određenom stepenu na zadržavanje tečnosti, stanja na koja ovaj faktor može da utiče (npr. epilepsija, migrena, astma, poremećaj funkcije srca ili bubrega) zahtevaju pažljivo praćenje.

Smanjenje osetljivosti na insulin, i samim tim tolerancije na glukozu, su primećeni kod malog broja pacijentkinja na terapiji lekovima sa kombinacijom estrogena i progestogena. Mehanizam nastanka ovog smanjenja nije poznat. Zbog toga, pacijentkinje sa dijabetesom zahtevaju pažljivo praćenje tokom terapije progesteronom (videti odeljak 4.5).

Primena polnih hormona može da poveća rizik od nastanka vaskularnih lezija na retini. Da bi se sprečile ove kasne komplikacije, poseban oprez se savetuje kod pacijentkinja uzrasta >35 godina, kod pušača i kod onih sa postojećim faktorima rizika za razvoj ateroskleroze. Primena leka treba da se završi u slučajevima prolaznih ishemijskih događaja, pojave iznenadnih jakih glavobolja, poremećaja vida koji su u vezi sa papilarnim edemom ili retinalnom hemoragijom.

Nagli prekid primene progesterona može da poveća anksioznost, promene raspoloženja i pojača osetljivost za nastanak konvulzija.

Pre početka terapije lekom Prolutex, pacijentkinja i njen partner treba da budu pregledani od strane lekara specijalizovanog za bolesti infertiliteta ili komplikacije u trudnoći.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi koji indukuju enzime jetre, citohrom P450-3A4, (npr. rifampicin, karbamazepin, grizeofulvin, fenobarbital, fenitoin ili proizvodi na bazi kantariona (biljni proizvodi koji sadrže *Hipericum perforatum*) mogu da ubrzaju eliminaciju leka i na taj način smanje bioraspoloživost progesterona.

Nasuprot tome, ketokonazol i drugi inhibitori citohroma P450-3A4 mogu da uspore eliminaciju leka i na taj način povećaju bioraspoloživost progesterona.

Kako progesteron može da utiče na kontrolu dijabetesa, prilagođavanje doze antidijabetika može biti potrebno (videti odeljak 4.4).

Progestini mogu da inhibiraju metabolizam ciklosporina, dovodeći do povećanja koncentracije ciklosporina u plazmi i povećanog rizika od toksičnosti.

Uticaj istovremene primene lekova putem injekcije na izloženost progesteronu iz leka Prolutex nije ispitana. Ne preporučuje se istovremena primena drugih lekova sa lekom Prolutex.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Lek Prolutex se primenjuje za lečenje određenih oblika infertiliteta (videti odeljak 4.1 za potpuna objašnjenja).

Trudnoća

Lek Prolutex se primenjuje kao podrška lutealnoj fazi u sklopu Asistiranih Reproduktivnih Tehnologija (ART) kod žena sa infertilitetom.

Postoje ograničeni i neubedljivi podaci o riziku od nastanka kongenitalnih malformacija, uključujući abnormalnosti genitalija kod muške ili ženske novorođenčadi, prateći intrauterinu izloženost tokom trudnoće. Stepem kongenitalnih malformacija, spontanih pobačaja i ektopičnih trudnoća koji je praćen tokom kliničkih ispitivanja uporediv je sa stepenom pojave ovih događaja kod opšte populacije, međutim ukupna izloženost je previše mala da bi se doneli konačni zaključci.

Dojenje

Progesteron se izlučuje u majčino mleko i lek Prolutex ne treba primenjivati tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Prolutex ima neznatan ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Progesteron može da izazove pospanost i/ili vrtoglavicu; zbog toga se savetuje oprez vozačima i onima koji rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije tokom terapije lekom Prolutex u kliničkim ispitivanjima su reakcije na mestu primene leka, poremećaji na nivou dojki i vulvo-vaginalni poremećaji.

Sledeća tabela pokazuje glavne neželjene reakcije kod žena na terapiji lekom Prolutex u pivotalnom kliničkom ispitivanju. Podaci su predstavljeni prema klasama sistema organa i učestalosti.

<u>Klasa sistema organa - SOC</u>	<u>Veoma često</u> (≥1/10)	<u>Često</u> (≥1/100 do <1/10)	<u>Povremeno</u> (≥1/1000 do <1/100)
Psihijatrijski poremećaji			Promene raspoloženja
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja	Vrtoglavica, Pospanost
Gastrointestinalni poremećaji		Abdominalna distenzija Abdominalni bol Mučnina Povraćanje Konstipacija	Gastrointestinalni poremećaji
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Pruritus Osip
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Spazam uterusa Vaginalno krvarenje	Preosetljivost dojki Bol u dojkama Vaginalni iscedak Vulvo-vaginalni pruritus Vulvo-vaginalna nelagodnost Vulvo-vaginalna inflamacija OHSS	Poremećaji dojki
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcije na mestu primene*	Hematom na mestu primene injekcije Induracija na mestu primene injekcije Zamor	Naleti vrućine, Slabost Bol

* Reakcije na mestu primene kao što su iritacija, bol, pruritus i oticanje.

Dejstva grupe

Sledeći poremećaji, iako nisu prijavljeni od strane pacijenata u kliničkim studijama koje su sprovedene sa lekom Prolutex, opisani su kod drugih lekova koji pripadaju istoj grupi lekova.

<u>Klasa sistema organa (SOC)</u>	
Psihijatrijski poremećaji	Depresija
Poremećaji nervnog sistema	Insomnija
Hepatobilijarni poremećaji	Žutica
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Menstrualni poremećaji Sindrom nalik premenstrualnom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija, akne, hirsutizam, alopecija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povećanje telesne mase Anafilaktoidne reakcije

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Velike doze progesterona mogu da izazovu pospanost.

Terapija predoziranja uključuje prekid primene leka Prolutex, zajedno sa započinjanjem odgovarajuće simptomatske i suportivne terapije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; Progestogeni; derivati pregnena (4).

ATC šifra: G03DA04

Progesteron je fiziološki prisutan hormon koji se luči od strane jajnika, placente i nadbubrežne žlezde. U prisustvu odgovarajuće količine estrogena, progesteron prevodi proliferativni endometrijum u sekretorni endometrijum. Progesteron je neophodan za povećanje receptivnosti endometrijuma za implantaciju embriona. Kada se embrion implantira, progesteron je neophodan za održavanje trudnoće.

Klinička efikasnost i bezbednost

Stepen održavanja trudnoće koju je pratila 10. nedeljna lutealna podrška lekom Prolutex, 25 mg/dan (N=318) kod pacijentkinja koje su imale embriotransfer u Fazi III kliničkog ispitivanja je bio 29,25% (95% CI: 24,25 – 34,25).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Prolutex u svim podgrupama pedijatrijske populacije u odobrenoj indikaciji (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Koncentracije progesterona u serumu su se povećale nakon supkutane (s.c.) primene 25 mg leka Prolutex kod 12 zdravih postmenopausalnih žena. Nakon jednog sata od s.c. primene pojedinačne doze leka, srednja vrednost C_{max} je bila $50,7 \pm 16,3$ nanograma/mL. Koncentracija progesterona u serumu je opadala prateći monoeksponencijalnu razgradnju, i nakon 12 sati od primene, prosečna koncentracija je bila $6,6 \pm 1,6$ nanogram/mL. Najmanja koncentracija u serumu, $1,4 \pm 0,5$ nanogram/mL, postignuta je nakon 96 sati od primene. Farmakokinetičke analize potvrdile su linearnost za tri s.c. doze koje su ispitivane (25 mg, 50 mg i 100 mg).

Prateći višestruko doziranje od 25 mg/dnevno supkutanom primenom, koncentracije leka u stanju ravnoteže su postignute u roku od približno 2 dana terapije lekom Prolutex. Vrednosti pred narednu dozu od $4,8 \pm 1,1$ nanogram/mL su primećene sa PIK od $346,9 \pm 41,9$ nanogram*hr/mL na dan 11.

Distribucija

Kod ljudi, 96-99% progesterona u plazmi se nalazi u vezanom obliku za serumske proteine, kao što su albumin (50-54%) ili transkortin (43-48%), a ostatak se nalazi u slobodnom obliku. Zahvaljujući svojoj liposolublnosti, progesteron prolazi krvotokom do ciljnih tkiva pasivnom difuzijom.

Biotransformacija

Progesteron se primarno metaboliše u jetri do pregnandiola i pregnanolona u velikoj meri. Pregnandioli i pregnanoloni se zatim konjuguju u jetri do glukuronida i metabolita sulfata. Metaboliti progesterona koji se izlučuju bilijarnim putem, mogu biti dekonjugovani i dalje metabolisani od strane gastrointestinalnog trakta redukcijom, dehidroksilacijom i epimerizacijom.

Eliminacija

Progesteron podleže renalnoj i bilijarnoj eliminaciji.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kunići su lečeni sa 6,7 mg/kg/dnevno lekom Prolutex tokom 7 uzastopnih dana s.c. i i.m. injekcijom. Nema značajnih dejstava koja bi istakla s.c. primenu leka Prolutex u lokalnim, makroskopskim ili histopatološkim ispitivanjima.

U lokalnim ispitivanjima primećeno je da su životinje koje su primale rastvor i progesteron i.m. putem tokom 7 dana imale neznatne lokalne reakcije kao što su hematomi ili crvenu induraciju mišića. Veća incidenca edema je primećena kod životinja koje su primale lek Prolutex. Ovi znaci su u vezi sa lokalnom nekrozom tkiva i makrofagnim odgovorom na histopatološkom ispitivanju. Umerena fibroza je pripisana intramuskularnoj primeni leka Prolutex nakon sedmodnevnog postterapijskog opservacionog perioda. Ipak, nijedna histološka promena koja je primećena nije okarakterisana kao značajna ili obimna.

Sprovedena je i dugotrajna studija sa primenom leka Prolutex u dozi od 1 mg/kg/dnevno s.c. ili 4 mg/kg/dnevno i.m. Nisu zabeleženi značajni toksikološki klinički znaci, a manji znaci koji su primećeni bili su slični onima koji su primećeni tokom primene samo rastvarača. Histopatološka ispitivanja mesta primene injekcije nakon 28 dana od primene leka pokazale su minimalne promene koje su bile slične onima koje se javljaju kod životinja koje su primale samo rastvarač. Nakon postterapijskog opservacionog perioda (14 dana) nije bilo promena u vezi sa primenom injekcije leka Prolutex.

Ostala pretklinička ispitivanja nisu istakla druga dejstva pored onih koja su već objašnjena na osnovu poznatog hormonalnog profila progesterona. Ipak, treba imati na umu da polni hormoni, kao što je progesteron, mogu da promovišu rast određenih hormon-zavisnih tkiva i tumora.

Aktivna supstanca-progesteron predstavlja ekološki rizik za vodeno životno okruženje, naročito za ribe.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci:

Hidroksipropilbetadeks,
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 2 godine.
Rok upotrebe nakon otvaranja: upotrebiti odmah.
Neiskorišćeni lek odbaciti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Nemojte čuvati lek u frižideru, niti zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica (hidrolitičke otpornosti tip I) zatvorena zatvaračem od brombutil gume i *flip off* poklopcem koga čini aluminijumski prsten i plastična kapica. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 7 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor je namenjen samo za jednokratnu primenu.

Svaku intramuskularnu injekciju mora primeniti zdravstveni radnik.

Rastvor se ne sme primenjivati ukoliko sadrži bilo kakve čestice ili je obojen.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MITER INTERNATIONAL DOO BEOGRAD
Resavska 16, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04282-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

14.05.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2021.

NAPOMENA: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Rešenjem o ispravci broj 003490426 2025 59010 003 000 515 052 04 001 od 22.08.2025. godine.