Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

④ Napomáha umelému oplodneniu	✔ **Prolutex 25 mg injekčný roztok sol inj 14x1 ml/25 mg (liek.inj.skl.)**	◉ Vydať len pri vážnych diagnózach

Dispenza?ný protokol 4.B - prípravky na ovariálnu stimuláciu

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-05-30 18:48:03**
Interné číslo záznamu:	**1604**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**injekčný roztok**
Registračné číslo produktu:	**56/0040/14-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**8840A**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03D - Gestagény**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03DA - Deriváty pregnénu**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**01/2014**
Cena orientačne [€]:	

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. **NÁZOV LIEKU**

Prolutex 25 mg injekčný roztok

2. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá injekčná liekovka (1,112 ml) obsahuje 25 mg progesterónu (teoretická koncentrácia 22,48 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. **LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok.

Číry bezfarebný roztok.

4. **KLINICKÉ ÚDAJE**

- **Terapeutické indikácie**

Prolutex je indikovaný u dospelých na luteálnu podporu ako súčasť liečebného programu technológie asistovanej reprodukcie (ART) pre neplodné ženy, ktoré nemôžu používať alebo netolerujú vaginálne prípravky.

- **Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Dospelí

Jedna 25 mg injekcia denne odo dňa odberu vajíčka, zvyčajne až do 12. týždňa potvrdenej gravidity.

Keďže indikácie pre Prolutex sa obmedzujú na ženy vo fertilnom veku, odporúčanie dávkovania pre deti a staršie osoby nie je vhodné.

Prolutex sa podáva subkutánnou (25 mg) alebo intramuskulárnou (25 mg) injekciou.

Osobitné skupiny pacientov*Starší pacienti*

Neboli získané žiadne klinické údaje u pacientok starších ako 65 rokov.

Poruchy funkcie obličiek a pečene

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním Prolutexu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Prolutexu u detí (od 0 do 18 rokov) nebola stanovená.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Prolutexu v pediatrickej populácii ani u starších osôb pri indikácii na luteálnu podporu v rámci liečebného programu technológie asistovanej reprodukcie (ART) pre neplodné ženy.

Spôsob podávania

Liečba Prolutexom sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou problémov neplodnosti.

Prolutex je určený na intramuskulárne alebo subkutánne podanie.

Intramuskulárne podanie

Vyberte si vhodné miesto (štvorhlavý sval pravého alebo ľavého stehna). Navrhovanú oblasť potrite tampónom, vpichnite hĺbkovú injekciu (ihla pod uhlom 90°). Liek sa má aplikovať pomaly, aby sa minimalizovalo lokálne poškodenie tkaniva.

Subkutánne podanie

Vyberte si vhodnú oblasť (predná časť stehna, podbruško), potrite oblasť tampónom, pevne stlačte kožu k sebe a vpichnite ihlu pod 45° až 90° uhlom. Liek sa musí aplikovať pomaly, aby sa minimalizovalo lokálne poškodenie tkaniva.

- **Kontraindikácie**

Prolutex sa nemá používať u osôb s niektorým z nasledujúcich stavov:

- precitlivenosť na progesterón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- nediagnostikované krvácanie z pošvy
- zistený zamĺknutý potrat alebo mimomaternicové tehotenstvo
- závažná dysfunkcia alebo ochorenie pečene
- zistený alebo suspektný karcinóm prsníka alebo rakovina pohlavného ústrojenstva
- akútny arteriálny alebo venózny trombembolizmus alebo závažná tromboflebitída, alebo anamnéza týchto udalostí
- porfýria
- anamnéza idiopatickej žltačky, závažného svrbenia alebo *pemphigoid gestationis* počas tehotenstva.

- **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Prolutex sa má vysadiť pri podozrení na niektorý z nasledujúcich stavov: infarkt myokardu, cerebrovaskulárne poruchy, arteriálny alebo venózny trombembolizmus, tromboflebitída alebo trombóza sietnice.

Opatrnosť sa odporúča u pacientok s miernou až stredne závažnou dysfunkciou pečene.

Pacientky s depresiou v anamnéze musia byť pod prísnym dohľadom. Pri zhoršení príznakov zvážte vysadenie lieku.

Keďže progesterón môže spôsobovať určitý stupeň retencie tekutín, starostlivé sledovanie je potrebné pri stavoch, ktoré by mohli byť ovplyvnené týmto faktorom (napr. epilepsia, migréna, astma, srdcová alebo renálna dysfunkcia) .

Pokles citlivosti na inzulín a tým aj tolerancie na glukózu bol pozorovaný u malého počtu pacientok používajúcich liekovú kombináciu estrogénu s progestogénom. Mechanizmus tohto poklesu nie je známy. Z tohto dôvodu si pacientky s cukrovkou vyžadujú v priebehu progesterónovej liečby starostlivý dohľad (pozri časť 4.5).

Pohlavný hormón môže tiež zvyšovať riziko sietnicových cievnych lézií. Ak chcete predísť takýmto neskorším komplikáciám, je potrebná opatrnosť u pacientok starších ako 35 rokov, u fajčiarok a u pacientok s rizikovými faktormi aterosklerózy. Používanie má byť ukončené v prípade prechodných ischemických príhod, náhlych závažných bolestí hlavy alebo poškodeniach zraku súvisiacich s papilárnym edémom alebo krvácaním do sietnice.

Náhle vysadenie podávania progesterónu môže spôsobiť zvýšenú úzkosť, náladovosť a zvýšenú náchylnosť na epileptické záchvaty.

Pred začatím liečby Prolutexom musí pacientku a jej partnera vyšetriť lekár na príčiny neplodnosti alebo na komplikácie tehotenstva.

- **Liekové a iné interakcie**

Lieky, o ktorých je známe, že indukujú pečeňový cytochrómový systém P450-3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, grizeofulvín, fenobarbital, fenytoín alebo prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu zvyšovať rýchlosť vylučovania a znížiť tak biologickú dostupnosť progesterónu.

Naopak, ketokonazol a iné inhibítory cytochrómu P450-3A4 môžu zasa znižovať rýchlosť vylučovania a zvyšovať tak biologickú dostupnosť progesterónu.

Keďže progesterón môže ovplyvňovať diabetickú reguláciu, môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika (pozri bod 4.4).

Progestogény môžu inhibovať metabolizmus cyklosporínu a viesť k zvýšeným koncentráciám cyklosporínu v plazme a k riziku toxicity.

Účinok súčasne injekčne podávaných liekov na expozíciu progesterónu z Prolutexu nebol hodnotený. Súčasné používanie s inými liekmi sa neodporúča.

- **Fertilita, gravidita a laktácia**

Fertilita

Prolutex sa používa na liečbu niektorých foriem neplodnosti (úplné informácie pozri v časti 4.1).

Gravidita

Prolutex je indikovaný na luteálnu podporu ako súčasť liečebného programu technológie asistovanej reprodukcie (ART) pre neplodné ženy.

K dispozícii sú len obmedzené a nepreukázateľné údaje o riziku vrodených anomálií, vrátane abnormalít pohlavných orgánov dojčiat mužského alebo ženského pohlavia, po vnútromaternicovej expozícii počas tehotenstva. Výskyt vrodených anomálií, spontánnych potratov a mimomaternicového tehotenstva, pozorovaných počas klinického skúšania bol porovnateľný s ich výskytom popisovaným vo všeobecnej populácii, hoci celková expozícia je príliš nízka na to, aby umožňovala robiť závery.

Laktácia

Progesterón je vylučovaný do materského mlieka a Prolutex sa nemá používať počas dojčenia.

- **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Prolutex má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Progesterón môže spôsobovať ospalosť a/alebo závraty, preto sa odporúča zvýšená opatrnosť pri vedení vozidiel a obsluhe strojov.

- **Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami počas liečby Prolutexom v klinickom skúšaní sú reakcie v mieste podania, poruchy funkcie prsníkov a vulvo-vaginálne poruchy.

V nižšie uvedenej tabuľke sa uvádzajú hlavné nežiaduce reakcie na liek u žien liečených Prolutexom v pivotnej klinickej štúdii. Údaje sú zoradené podľa tried orgánových systémov (TOS) a frekvencie.

Trieda orgánových systémov (TOS)	***Veľmi časté (≥1/10)***	***Časté (≥1/100 až <1/10)***	***Menej časté (≥1/1000 až <1/100)***
Psychické poruchy			Zmenená nálada
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Závraty Ospalosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Abdominálna distenzia Bolesť brucha Nauzea Vracanie Zápcha	Gastrointestinálne poruchy
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Svrbenie Vyrážka

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Kŕče maternice Krvácanie z pošvy	Citlivosť prsníkov Bolesť prsníkov Výtok z pošvy Vulvovaginálne svrbenie Vulvovaginálny dyskomfort Vulvovaginálny zápal Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)	Poruchy prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania*	Hematóm v mieste vpichu Indurácia v mieste vpichu Únava	Pocit horúčavy Nevoľnosť Bolesť

*Reakcie v mieste podania, ako je podráždenie, bolesť, svrbenie a opuch

Účinky vrámci liekovej triedy

Nasledujúce poruchy, hoci neboli hlásené u pacientok používajúcich Prolutex v rámci klinických skúšaní, boli popísané u iných liekov z tejto triedy liekov.

Trieda orgánových systémov (TOS)	
Psychické poruchy	Depresia
Poruchy nervového systému	Nespavosť

Poruchy pečene a žlčových ciest	Žltačka
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menštruačné poruchy Predmenštruačný syndróm
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Žihľavka, akné, hirzutizmus, alopécia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Priberanie na váhe Anafylaktoidné reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Vysoké dávky progesterónu môžu spôsobovať ospalosť.

Liečba predávkovania spočíva vo vysadení Prolutexu spojenom s nasadením vhodnej symptomatickej a podpornej liečby.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému; progestogény; deriváty pregnénu-(4); ATC kód: G03DA04.

Progesterón je prirodzene sa vyskytujúci hormón vylučovaný vaječníkmi, placentou a nadobličkami. V prítomnosti vhodného estrogénu, progesterón transformuje proliferatívne endometrium na sekrečné endometrium. Progesterón je potrebný na zvýšenie vnímavosti endometria pred implantáciou embrya. Po implantovaní embrya progesterón pôsobí na udržanie tehotenstva.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Priebežné podiely otehotnenia po 10-týždňovej luteálnej podpore Prolutexom 25 mg/denne (N = 318) u pacientok, ktoré absolvovali transfer embryí v III. fáze klinického skúšania, dosiahli 29,25 % (95 % interval spoľahlivosti: 24,25-34,25).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Prolutexom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri registrovaných indikáciách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní 25 mg Prolutexu 12 zdravým ženám po menopauze sa sérové koncentrácie progesterónu zvýšili. Jednu hodinu po subkutánnom podaní jednej dávky bola priemerná C_{max} 50,7 ± 16,3 ng/ml. Sérová koncentrácia progesterónu klesala monoexponenciálne. Dvanásť hodín po podaní bola priemerná koncentrácia 6,6 ± 1,6 ng/ml. Minimálna koncentrácia v sére, 1,4 ± 0,5 ng/ml, sa dosiahla po 96. hodinách. Farmakokinetické analýzy preukázali linearitu troch subkutánne podaných skúšobných dávok (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 25 mg/denne sa rovnovážny stav koncentrácií dosiahol približne po 2 dňoch liečby Prolutexom. Ustálené hodnoty 4,8 ± 1,1 ng/ml boli na ploche pod krivkou (AUC) 346,9 ± 41,9 ng*hod/ml pozorované na 11. deň.

Distribúcia

U ľudí sa 96 - 99 % progesterónu viaže na sérové proteíny ako je albumín (50 - 54 %) alebo transkortín (43 - 48 %) a zvyšok je voľný v plazme. Vzhľadom na jeho rozpustnosť v lipidoch progesterón prechádza pasívnou difúziou z krvného riečišťa do svojich cieľových buniek.

Biotransformácia

Progesterón sa metabolizuje primárne v pečeni prevažne na pregnanedioly a pregnanolóny. Pregnanedioly a pregnanolóny sú v pečeni konjugované na glukuronidové a sulfátové metabolity. Metabolity progesterónu, ktoré sa vylučujú do žlče, sa môžu dekonjugovať a ďalej metabolizovať v črevách redukciou, dehydroxyláciou a epimerizáciou.

Eliminácia

Progesterón sa vylučuje obličkami a žlčou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Králikom sa podávalo subkutánne a intramuskulárne 6,7 mg/kg/denne Prolutexu po dobu až 7 po sebe nasledujúcich dní. Pri lokálnom, makroskopickom, ani pri histopatologickom vyšetrení nebol pozorovaný žiadny relevantný účinok pripisovaný liečbe subkutánne podávaným Prolutexom.

Pri lokálnych vyšetreniach sa u zvierat, ktorým sa po dobu 7 dní intramuskulárne podávalo médium a progesterón, pozorovali slabé lokálne reakcie, napríklad hematóm alebo červené stvrdnutie svalu. U zvierat, ktorým bol podávaný Prolutex, sa pozoroval zvýšený výskyt edémov. Tieto prejavy korelovali s lokálnou nekrózou tkaniva a odpoveďou makrofágov pri histopatologickom vyšetrení. Mierna fibróza sa pozorovala v súvislosti s intramuskulárnym podávaním Prolutexu po sedemdňovom období pozorovania po ukončení liečby. Žiadne z týchto pozorovaných histologických zmien neboli výrazné ani rozsiahle.

Uskutočnila sa dlhodobejšia štúdia, v ktorej sa podával Prolutex v dávke 1 mg/kg/deň subkutánne alebo 4 mg/kg/deň intramuskulárne. Neboli zaznamenané žiadne toxikologicky významné klinické prejavy a drobné pozorované prejavy boli vo všeobecnosti podobné ako pri podávaní samotného média. Histopatologickým vyšetrením miest vpichu po 28. dňoch liečby boli zistené drobné zmeny, ktoré boli vo všeobecnosti podobné ako u zvierat, ktorým sa podávalo samotné médium. Po období následného sledovania po skončení liečby (14 dní) neboli zistené žiadne zmeny, ktoré by sa dávali do súvislosti s injekciou Prolutexu.

Ďalšie predlikinické štúdie nepreukázali iné účinky ako tie, ktoré je možné vysvetliť na základe známeho hormonálneho profilu progesterónu. Je potrebné zobrať do úvahy, že

pohlavné steroidy ako je progesterón môžu podporovať rast určitých tkanív a nádorov závislých na hormónoch.

6. **FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

- **Zoznam pomocných látok**

hydroxypropylbetadex

voda na injekciu

- **Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6

- **Čas použiteľnosti**

2 roky

Liek sa musí použiť okamžite po prvom otvorení: akýkoľvek zostávajúci roztok sa musí zlikvidovať.

- **Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

- **Druh obalu a obsah balenia**

Bezfarebná sklenená liekovka typu I s gumenou bromobutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom a strhávacím krytom. Každé balenie obsahuje 1, 7 alebo 14 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

- **Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Roztok je určený len na jednorazové použitie.

Všetky intramuskulárne injekcie musí podávať zdravotnícky pracovník.

Roztok sa nesmie podávať, ak obsahuje častice alebo ak má inú farbu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

IBSA Slovakia s.r.o.,

Mýtna 42, 811 05 Bratislava, Slovenská republika

8. **REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

56/0040/14-S

9. **DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. január 2014

10. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2018

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. **NÁZOV LIEKU**

Prolutex 25 mg injekčný roztok

2. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá injekčná liekovka (1,112 ml) obsahuje 25 mg progesterónu (teoretická koncentrácia 22,48 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. **LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok.

Číry bezfarebný roztok.

4. **KLINICKÉ ÚDAJE**

- **Terapeutické indikácie**

Prolutex je indikovaný u dospelých na luteálnu podporu ako súčasť liečebného programu technológie asistovanej reprodukcie (ART) pre neplodné ženy, ktoré nemôžu používať alebo netolerujú vaginálne prípravky.

- **Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Dospelí

Jedna 25 mg injekcia denne odo dňa odberu vajíčka, zvyčajne až do 12. týždňa potvrdenej gravidity.

Keďže indikácie pre Prolutex sa obmedzujú na ženy vo fertilnom veku, odporúčanie dávkovania pre deti a staršie osoby nie je vhodné.

Prolutex sa podáva subkutánnou (25 mg) alebo intramuskulárnou (25 mg) injekciou.

Osobitné skupiny pacientov*Starší pacienti*

Neboli získané žiadne klinické údaje u pacientok starších ako 65 rokov.

Poruchy funkcie obličiek a pečene

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním Prolutexu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Prolutexu u detí (od 0 do 18 rokov) nebola stanovená.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Prolutexu v pediatrickej populácii ani u starších osôb pri indikácii na luteálnu podporu v rámci liečebného programu technológie asistovanej reprodukcie (ART) pre neplodné ženy.

Spôsob podávania

Liečba Prolutexom sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou problémov neplodnosti.

Prolutex je určený na intramuskulárne alebo subkutánne podanie.

Intramuskulárne podanie

Vyberte si vhodné miesto (štvorhlavý sval pravého alebo ľavého stehna). Navrhovanú oblasť potrite tampónom, vpichnite hĺbkovú injekciu (ihla pod uhlom 90°). Liek sa má aplikovať pomaly, aby sa minimalizovalo lokálne poškodenie tkaniva.

Subkutánne podanie

Vyberte si vhodnú oblasť (predná časť stehna, podbruško), potrite oblasť tampónom, pevne stlačte kožu k sebe a vpichnite ihlu pod 45° až 90° uhlom. Liek sa musí aplikovať pomaly, aby sa minimalizovalo lokálne poškodenie tkaniva.

- **Kontraindikácie**

Prolutex sa nemá používať u osôb s niektorým z nasledujúcich stavov:

- precitlivenosť na progesterón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- nediagnostikované krvácanie z pošvy
- zistený zamĺknutý potrat alebo mimomaternicové tehotenstvo
- závažná dysfunkcia alebo ochorenie pečene
- zistený alebo suspektný karcinóm prsníka alebo rakovina pohlavného ústrojenstva
- akútny arteriálny alebo venózny trombembolizmus alebo závažná tromboflebitída, alebo anamnéza týchto udalostí
- porfýria
- anamnéza idiopatickej žltačky, závažného svrbenia alebo *pemphigoid gestationis* počas tehotenstva.

- **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Prolutex sa má vysadiť pri podozrení na niektorý z nasledujúcich stavov: infarkt myokardu, cerebrovaskulárne poruchy, arteriálny alebo venózny trombembolizmus, tromboflebitída alebo trombóza sietnice.

Opatrnosť sa odporúča u pacientok s miernou až stredne závažnou dysfunkciou pečene.

Pacientky s depresiou v anamnéze musia byť pod prísnym dohľadom. Pri zhoršení príznakov zvážte vysadenie lieku.

Keďže progesterón môže spôsobovať určitý stupeň retencie tekutín, starostlivé sledovanie je potrebné pri stavoch, ktoré by mohli byť ovplyvnené týmto faktorom (napr. epilepsia, migréna, astma, srdcová alebo renálna dysfunkcia) .

Pokles citlivosti na inzulín a tým aj tolerancie na glukózu bol pozorovaný u malého počtu pacientok používajúcich liekovú kombináciu estrogénu s progestogénom. Mechanizmus tohto poklesu nie je známy. Z tohto dôvodu si pacientky s cukrovkou vyžadujú v priebehu progesterónovej liečby starostlivý dohľad (pozri časť 4.5).

Pohlavný hormón môže tiež zvyšovať riziko sietnicových cievnych lézií. Ak chcete predísť takýmto neskorším komplikáciám, je potrebná opatrnosť u pacientok starších ako 35 rokov, u fajčiarok a u pacientok s rizikovými faktormi aterosklerózy. Používanie má byť ukončené v prípade prechodných ischemických príhod, náhlych závažných bolestí hlavy alebo poškodeniach zraku súvisiacich s papilárnym edémom alebo krvácaním do sietnice.

Náhle vysadenie podávania progesterónu môže spôsobiť zvýšenú úzkosť, náladovosť a zvýšenú náchylnosť na epileptické záchvaty.

Pred začatím liečby Prolutexom musí pacientku a jej partnera vyšetriť lekár na príčiny neplodnosti alebo na komplikácie tehotenstva.

- **Liekové a iné interakcie**

Lieky, o ktorých je známe, že indukujú pečeňový cytochrómový systém P450-3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, grizeofulvín, fenobarbital, fenytoín alebo prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu zvyšovať rýchlosť vylučovania a znížiť tak biologickú dostupnosť progesterónu.

Naopak, ketokonazol a iné inhibítory cytochrómu P450-3A4 môžu zasa znižovať rýchlosť vylučovania a zvyšovať tak biologickú dostupnosť progesterónu.

Keďže progesterón môže ovplyvňovať diabetickú reguláciu, môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika (pozri bod 4.4).

Progestogény môžu inhibovať metabolizmus cyklosporínu a viesť k zvýšeným koncentráciám cyklosporínu v plazme a k riziku toxicity.

Účinok súčasne injekčne podávaných liekov na expozíciu progesterónu z Prolutexu nebol hodnotený. Súčasné používanie s inými liekmi sa neodporúča.

- **Fertilita, gravidita a laktácia**

Fertilita

Prolutex sa používa na liečbu niektorých foriem neplodnosti (úplné informácie pozri v časti 4.1).

Gravidita

Prolutex je indikovaný na luteálnu podporu ako súčasť liečebného programu technológie asistovanej reprodukcie (ART) pre neplodné ženy.

K dispozícii sú len obmedzené a nepreukázateľné údaje o riziku vrodených anomálií, vrátane abnormalít pohlavných orgánov dojčiat mužského alebo ženského pohlavia, po vnútromaternicovej expozícii počas tehotenstva. Výskyt vrodených anomálií, spontánnych potratov a mimomaternicového tehotenstva, pozorovaných počas klinického skúšania bol porovnateľný s ich výskytom popisovaným vo všeobecnej populácii, hoci celková expozícia je príliš nízka na to, aby umožňovala robiť závery.

Laktácia

Progesterón je vylučovaný do materského mlieka a Prolutex sa nemá používať počas dojčenia.

- **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Prolutex má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Progesterón môže spôsobovať ospalosť a/alebo závraty, preto sa odporúča zvýšená opatrnosť pri vedení vozidiel a obsluhe strojov.

- **Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami počas liečby Prolutexom v klinickom skúšaní sú reakcie v mieste podania, poruchy funkcie prsníkov a vulvo-vaginálne poruchy.

V nižšie uvedenej tabuľke sa uvádzajú hlavné nežiaduce reakcie na liek u žien liečených Prolutexom v pivotnej klinickej štúdii. Údaje sú zoradené podľa tried orgánových systémov (TOS) a frekvencie.

Trieda orgánových systémov (TOS)	***Veľmi časté (≥1/10)***	***Časté (≥1/100 až <1/10)***	***Menej časté (≥1/1000 až <1/100)***
Psychické poruchy			Zmenená nálada
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Závraty Ospalosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Abdominálna distenzia Bolesť brucha Nauzea Vracanie Zápcha	Gastrointestinálne poruchy
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Svrbenie Vyrážka

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Kŕče maternice Krvácanie z pošvy	Citlivosť prsníkov Bolesť prsníkov Výtok z pošvy Vulvovaginálne svrbenie Vulvovaginálny dyskomfort Vulvovaginálny zápal Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)	Poruchy prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania*	Hematóm v mieste vpichu Indurácia v mieste vpichu Únava	Pocit horúčavy Nevoľnosť Bolesť

*Reakcie v mieste podania, ako je podráždenie, bolesť, svrbenie a opuch

Účinky vrámci liekovej triedy

Nasledujúce poruchy, hoci neboli hlásené u pacientok používajúcich Prolutex v rámci klinických skúšaní, boli popísané u iných liekov z tejto triedy liekov.

Trieda orgánových systémov (TOS)	
Psychické poruchy	Depresia
Poruchy nervového systému	Nespavosť

Poruchy pečene a žlčových ciest	Žltačka
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menštruačné poruchy Predmenštruačný syndróm
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Žihľavka, akné, hirzutizmus, alopécia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Priberanie na váhe Anafylaktoidné reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Vysoké dávky progesterónu môžu spôsobovať ospalosť.

Liečba predávkovania spočíva vo vysadení Prolutexu spojenom s nasadením vhodnej symptomatickej a podpornej liečby.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému; progestogény; deriváty pregnénu-(4); ATC kód: G03DA04.

Progesterón je prirodzene sa vyskytujúci hormón vylučovaný vaječníkmi, placentou a nadobličkami. V prítomnosti vhodného estrogénu, progesterón transformuje proliferatívne endometrium na sekrečné endometrium. Progesterón je potrebný na zvýšenie vnímavosti endometria pred implantáciou embrya. Po implantovaní embrya progesterón pôsobí na udržanie tehotenstva.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Priebežné podiely otehotnenia po 10-týždňovej luteálnej podpore Prolutexom 25 mg/denne (N = 318) u pacientok, ktoré absolvovali transfer embryí v III. fáze klinického skúšania, dosiahli 29,25 % (95 % interval spoľahlivosti: 24,25-34,25).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Prolutexom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri registrovaných indikáciách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní 25 mg Prolutexu 12 zdravým ženám po menopauze sa sérové koncentrácie progesterónu zvýšili. Jednu hodinu po subkutánnom podaní jednej dávky bola priemerná C_{max} 50,7 ± 16,3 ng/ml. Sérová koncentrácia progesterónu klesala monoexponenciálne. Dvanásť hodín po podaní bola priemerná koncentrácia 6,6 ± 1,6 ng/ml. Minimálna koncentrácia v sére, 1,4 ± 0,5 ng/ml, sa dosiahla po 96. hodinách. Farmakokinetické analýzy preukázali linearitu troch subkutánne podaných skúšobných dávok (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 25 mg/denne sa rovnovážny stav koncentrácií dosiahol približne po 2 dňoch liečby Prolutexom. Ustálené hodnoty 4,8 ± 1,1 ng/ml boli na ploche pod krivkou (AUC) 346,9 ± 41,9 ng*hod/ml pozorované na 11. deň.

Distribúcia

U ľudí sa 96 - 99 % progesterónu viaže na sérové proteíny ako je albumín (50 - 54 %) alebo transkortín (43 - 48 %) a zvyšok je voľný v plazme. Vzhľadom na jeho rozpustnosť v lipidoch progesterón prechádza pasívnou difúziou z krvného riečišťa do svojich cieľových buniek.

Biotransformácia

Progesterón sa metabolizuje primárne v pečeni prevažne na pregnanedioly a pregnanolóny. Pregnanedioly a pregnanolóny sú v pečeni konjugované na glukuronidové a sulfátové metabolity. Metabolity progesterónu, ktoré sa vylučujú do žlče, sa môžu dekonjugovať a ďalej metabolizovať v črevách redukciou, dehydroxyláciou a epimerizáciou.

Eliminácia

Progesterón sa vylučuje obličkami a žlčou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Králikom sa podávalo subkutánne a intramuskulárne 6,7 mg/kg/denne Prolutexu po dobu až 7 po sebe nasledujúcich dní. Pri lokálnom, makroskopickom, ani pri histopatologickom vyšetrení nebol pozorovaný žiadny relevantný účinok pripisovaný liečbe subkutánne podávaným Prolutexom.

Pri lokálnych vyšetreniach sa u zvierat, ktorým sa po dobu 7 dní intramuskulárne podávalo médium a progesterón, pozorovali slabé lokálne reakcie, napríklad hematóm alebo červené stvrdnutie svalu. U zvierat, ktorým bol podávaný Prolutex, sa pozoroval zvýšený výskyt edémov. Tieto prejavy korelovali s lokálnou nekrózou tkaniva a odpoveďou makrofágov pri histopatologickom vyšetrení. Mierna fibróza sa pozorovala v súvislosti s intramuskulárnym podávaním Prolutexu po sedemdňovom období pozorovania po ukončení liečby. Žiadne z týchto pozorovaných histologických zmien neboli výrazné ani rozsiahle.

Uskutočnila sa dlhodobejšia štúdia, v ktorej sa podával Prolutex v dávke 1 mg/kg/deň subkutánne alebo 4 mg/kg/deň intramuskulárne. Neboli zaznamenané žiadne toxikologicky významné klinické prejavy a drobné pozorované prejavy boli vo všeobecnosti podobné ako pri podávaní samotného média. Histopatologickým vyšetrením miest vpichu po 28. dňoch liečby boli zistené drobné zmeny, ktoré boli vo všeobecnosti podobné ako u zvierat, ktorým sa podávalo samotné médium. Po období následného sledovania po skončení liečby (14 dní) neboli zistené žiadne zmeny, ktoré by sa dávali do súvislosti s injekciou Prolutexu.

Ďalšie predlikinické štúdie nepreukázali iné účinky ako tie, ktoré je možné vysvetliť na základe známeho hormonálneho profilu progesterónu. Je potrebné zobrať do úvahy, že

pohlavné steroidy ako je progesterón môžu podporovať rast určitých tkanív a nádorov závislých na hormónoch.

6. **FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

- **Zoznam pomocných látok**

hydroxypropylbetadex

voda na injekciu

- **Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6

- **Čas použiteľnosti**

2 roky

Liek sa musí použiť okamžite po prvom otvorení: akýkoľvek zostávajúci roztok sa musí zlikvidovať.

- **Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

- **Druh obalu a obsah balenia**

Bezfarebná sklenená liekovka typu I s gumenou bromobutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom a strhávacím krytom. Každé balenie obsahuje 1, 7 alebo 14 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

- **Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Roztok je určený len na jednorazové použitie.

Všetky intramuskulárne injekcie musí podávať zdravotnícky pracovník.

Roztok sa nesmie podávať, ak obsahuje častice alebo ak má inú farbu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

IBSA Slovakia s.r.o.,

Mýtna 42, 811 05 Bratislava, Slovenská republika

8. **REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

56/0040/14-S

9. **DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. január 2014

10. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2018