

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Prolutex 25 мг раствор за инјектирање.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја вијала (1.112 мл) содржи 25 мг progesteron (теоретска концентрација е 22.48 мг/мл).

Екципиент(и) со познати ефекти:

За целосна листа на екципиенси, види го Делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВСТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Чиста безбојна солуција .

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Prolutex е индициран за лутеална поддршка кај возрасни, како дел од третманот за асистирана репродукција (ART) , кај инфертилни жени кои не можат да употребуваат или да поднесат вагинални препарати.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Возрасни

Една инјекција дневно од 25 мг од денот на пункција на фоликулите се до 12. недела на потврдена бременост.



Бидејќи индикациите на Prolutex се ограничени на жени во репродуктивен период, препорачаните дози за деца и постари лица не се соодветни.

Prolutex се инјектира субкутано (25 мг) или интрамускулно (25 мг) .

Посебна популација

Постари лица

Нема клинички податоци за пациенти на возраст над 65 години.

Оштетувања на бубрезите и црниот дроб

Нема искуство во употребата на Prolutex кај пациенти со нарушена бубрежна или ренална функција.

Педијатриска популација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на Prolutex кај деца (0 до 18 години).

Нема релевантна употреба на Prolutex кај педијатриска популација или постари лица со индикација за лутеална поддршка како дел од Техниките за асистирана репродукција (ART) кај инфертилни жени.

Начин на администрација

Третманот со Prolutex треба да се води под надзор на доктор со искуство во третман на фертилни проблеми.

Prolutex е наменет за интрамускулна или субкутана администрација.

Интрамускулно администрација

Изберете го соодветното место (феморален квадрицепс на десниот или левиот бут). Избришете го одбраното место, инјектирајте ја инјекцијата длабоко (иглата да биде под агол од 90°). Лекот треба да се инјектира бавно за да се минимизира оштетувањето на локалното ткиво.

Субкутано администрација

Изберете го соодветното место (предниот дел на бутот, долниот дел на stomакот), избришете го одбраното место, подштипнете ја кожата цврсто и боцнете ја иглата под агол од 45° до 90°. Лекот треба да се инјектира бавно за да се минимизира оштетувањето на локалното ткиво.



4.3 Контраиндикации

Prolutex не треба да се употребува кај лица со било кои од следниве симптоми:

- Хиперсензитивност на progesteron или на некој од екципиенсите
- Недијагностицирано вагинално крварење
- Утврден спонтан абортус или ектопична бременост
- Сериозна хепатална дисфункција или болест
- Познат или суспектен канцер на дојка или гениталниот тракт
- Активна артериска или венска тромбоемболија или сериозен тромбофлебит или историја на вакви болести
- Порфирија
- Историја на идиопатска жолтица, сериозен пруритус или гестациски пемфигоид за време на бременоста.

4.4.Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Треба да се прекине со Prolutex ако постои сомневање за: миокарден инфаркт, цереброваскуларни нарушувања, артериска или венска тромбоемболија, тромбофлебит или ретинална тромбоза.

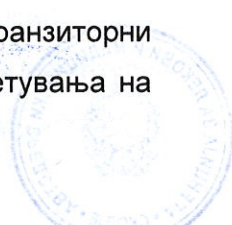
Индицирана е претпазливост кај пациенти со блага до умерена хепатална дисфункција.

Потребно е внимателно да се следат пациенти со историја на депресија. Предвидете и прекин на терапијата доколку се влошат симптомите.

Бидејќи progesteron-от може да предизвика одреден степен на задршка на течностите, симптомите кои би можеле да бидат под влијание на овој фактор (на пр. епилепсија, мигрена, астма, кардио или ренална дисфункција) бараат внимателна обсервација.

Намалување на чувствителноста на инсулин , а со тоа и толеранцијата на глюкоза забележана е кај мал број на пациенти на лекови со комбинација на естроген - прогестоген. Механизмот на ова намалување не е познат. Поради овие причини, диабетските пациенти треба внимателно да се обсервираат додека ја примаат прогестеронската терапија (види го Делот 4.5).

Употребата на полови стероиди може исто така да го зголеми ризикот од ретинални васкуларни лезии. За да се превенираат овие подоцнежни компликации, треба да се биде претпазлив кај пациенти > 35 години, кај пушачи и кај оние со ризик фактори за атеросклероза. Употребата треба да биде прекината во случај на транзиторни исхемични појави , појава на ненадејни сериозни главоболки или пореметувања на видот поврзани со папиларен едем или ретинална хеморагија.



Нагло прекинување на прогестеронската доза може да предизвика зголемена анксиозност, нагли промени на расположението и зголемена сензибилност на конвулзии.

Пред да го започне третманот со Prolutex, докторот треба кај пациентката и нејзиниот партнер да ги евалуира причините за инфертилитет или компликациите во бременоста.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Лекови кои се познати дека индуцираат хепатален cytochrome P450-3A4 систем (на пр. rifampicin, carbamazepine, griseofulvin, phenobarbital, phenytoin или St.John's Wort (Hypericum perforatum -кантарион кој го содржат хербалните производи) може да ја зголемат елиминационата стапка и на тој начин да ја намалат биорасположливоста на progesteron.

Спротивно, ketoconazole и други инхибитори на cytochrome P450-3A4 може да ја намалат елиминационата стапка и на тој начин да ја зголемат биорасположливоста на progesteron.

Бидејќи progesterone-от може да влијае на контролирањето на дијабетесот може да се јави потреба за прилагодување на дозата на антидијабетици (Види во Делот 4.4). .

Прогестогените може да го инхибираат метаболизмот на ciclosporin водејќи кон зголемена концентрација на plasma - ciclosporin и ризик од токсичност.

Не е проценето влијанието на придружните производи за инјектирање на влијанието на progesterone-от од Prolutex. Не е препорачлива истовремена употреба со други лекови.

4.6 Фертилност, бременост и доење

Фертилност

Prolutex се употребува при третман на некои типови на инфертилност (видете го Делот 4.1 за детали).

Бременост

Prolutex е индициран за лутеалната поддршка како дел од Техниката за асистирана репродукција (ART) кај инфертилни жени.

Постојат ограничени и недоволен број на податоци за ризикот од конгентитални аномалии, вклучувајќи ги и гениталните абнормалности кај машки и женски доенчиња, кои би следеле по интраутерината изложеност во текот на бременоста. Стапката на конгентитални аномалии, спонтан абортус и ектопична бременост



забележани во текот на клиничките испитувања беа компарабилни со стапката на случајност кај општата популација иако целосната вкупна изложеност е премногу ниска за да бидат извлечени заклучоци.

Доење

Прогестеронот се излучува во мајчиното млеко и поради тоа Prolutex не треба да се употребува за време на доење.

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Prolutex има мало или умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Progesteron-от може да предизвика поспаност и / или вртоглавица, па поради тоа се советува претпазливост кај возачи и оние кои ракуваат со машини.

4.8 Несакани реакции

Најчести

пријавени несакани реакции на лекот за време на третманот со Prolutex во тек на клиничките испитувања се реакции на местото на инјектирање, пореметувања во градите и вулво-вагинални пореметувања.

Табелата подолу ги прикажува главните негативни реакции на лекот кај жени третирани со Prolutex во клучните клинички испитувања. Податоците се изразени со system organ class (SOC) и фреквентноста.

<u>System Organ Class</u> <u>(SOC)</u>	<u>Многу чести</u> <u>(≥ 1/10)</u>	<u>Чести</u> <u>(≥1/100 и <1/10)</u>	<u>Ретки</u> <u>(≥1/1000 и <1/100)</u>
Психијатриски пореметувања			Промени на расположението
Пореметувања на нервниот систем		Главоболка	Вртоглавица, Поспаност
Гастроинтестинални пореметувања		Абдоминална дистензија Абдоминална болка Гадење Повраќање Констипација	Гастроинтестинални нарушувања
Кожни и поткожни пореметувања			Пруритус Осип
Пореметувања на репродуктивниот систем и	Спазам во утерусот	Осетливост на дојките Болки во дојките	Пореметувања на дојките

дојките	Вагинална хеморагија	Вагинален исцедок Вулво-вагинален пруритус Вулво-вагинална непријатност Вулво-вагинална инфламација ОНСС	
Општи пореметувања и состојба на местото на инјектирање	Реакции на местото на инјектирање*	Хематом на местото на инјектирање Индурација на местото на инјектирање Замор	„Топли“ бранови Малаксаност Болка

* Реакции на местото на инјектирање, како иритација, болка, пруритус и оток

Ефекти од оваа класа лекови

Следниве нарушувања иако не се пријавени од страна на пациентите кои употребувале Prolutex за време на клиничките студии, пријавени се како реакции на лекови од оваа класа.

<u>System Organ Class (SOC)</u>	
Психијатриски пореметувања	Депресија
Пореметувања на нервниот систем	Несоница
Хепатобилијарни пореметувања	Жолтица
Пореметувања на репродуктивниот систем и дојките	Менструални пореметувања Предменструален синдром
Кожни и поткожни пореметувања	Уртикарија, Акни, Хирзутизам, Алопеција
Општи пореметувања и состојба на местото на инјектирање	Добивање на тежина Анафилактоидни реакции

4.9 Предозирање

Висока доза на progesteron може да предизвика поспаност.

Третманот на предозираност се состои од прекин на употреба на Prolutex паралелно со започнување на соодветна симптоматска и супортивна терапија.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамички особености:

Фармакотерапевтска група: Полови хормони и модулатори на гениталниот систем; Progestogens; Pregnen - (4) деривати, ATC код: G03DA04

Progesteron е стероид кој природно го има во женскиот организам и се излучува од јајниците, плацентата и надбубрежните жлезди. Во присуство на соодветен естроген, Progesteron го трансформира пролиферативниот ендометриум во секреторен ендометриум. Progesteron-от е неопходен за да ја зголеми ендометријалната рецептивност за имплантација на ембрионот. Кога ембрионот ќе биде имплантиран, Progesteron-от служи да се одржи бременоста.

Клиничка ефикасност и безбедност

Клиничките податоци за стапката на бременост по 10. недела на лутеалната поддршка со Prolutex 25 мг/ден (N = 318) кај пациенти кои имале ембрио трансфер во Фаза III се 29,25 % (95% CI: 24,24 - 34,25).

Педијатриска популација

Европската Агенција за Медицина (ЕМА) ја поништи обврската да се поднесуваат резултати од студиите со Prolutex кај сите подгрупи од педијатриската популација за дадените индикации.

5.2 Фармакокинетички особености

Абсорпција

Концентрацијата на прогестеронскиот серум се зголемува по субкутаната администрација на Prolutex од 25 мг кај 12 здрави пост-менопаузални жени. Еден час по администрирањето на единечната субкутана доза, просечната вредност на C_{max} е 50.7 ± 16.3 ng/ml. Концентрацијата на прогестеронскиот серум се намалува по моно-експоненцијалното распаѓање и по 12 часа од администрирањето просечната концентрација е 6.6 ± 1.6 ng/ml. Минималната серумска концентрација, 1.4 ± 0.5 ng/ml, е постигната по 96 часа. Фармакокинетичката анализа покажува линеарност на трите тестирани субкутани дози (25 мг, 50 мг и 100 мг).

По повеќекратното дозирање на 25 мг/дневно со субкутано администрирање, се постигнува стабилизирање на концентрацијата за приближно 2 дена од третманот со Prolutex. Вредностите од 4.8 ± 1.1 ng/ml се забележани со AUC од 346.9 ± 41.9 ng*hr/ml на 11. ден.

Дистрибуција



Кај луѓето, 96 - 99 % од progesteron-от се врзува со серумските протеини како албумин (50 - 54 %) или транскортин (43-48 %) и остатокот е слободен во плазмата. Поради растворливоста во липиди, progesteron-от патува низ крвотокот до оние клетки кои се негова цел преку пасивна дифузија.

Биотрансформација

Progesteron-от се метаболизира првенствено преку црниот дроб во главно во прегнанедиоли и прегнанолони. Прегнанедиолите и прегнанолоните се конјугирани во црниот дроб на глукуронид и сулфатни метаболити. Прогестеронските метаболити кои се екскретираат во жолчката може да бидат деконјугирани и може и понатаму да се метаболизираат во стомакот преку редукција, дехидроксилација и епимеризација.

Екскреција

Progesteron-от подлежи на ренална и билијарна елиминација.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Со Prolutex се третирани зајаци со доза од 6.7 мг/кг/дневно во период од 7 последователни дена со субкутано и интрамускулно инјектирање. Не се забележани релевантни ефекти кои би се припишале на третманот со Prolutex при субкутано администрирање кај локални, макроскопски и хистопатолошки испитувања.

Кај локалните испитувања, животните кои се интрамускулно дозирани со прогестерон 7 дена, имаат мали локални реакции, како хематом или црвена индурација на мускулот. Висока инциденца на едем е забележана кај животните дозирани со Prolutex. Овие знаци се во корелација со некрозата на локалното ткиво и макрофагниот одговор на хистопатолошкото испитување. Умерена фиброза се припишува на интрамускулната администрација на Prolutex, по седумдневната пост-третманска обсервација. Сепак, ни една од забележаните хистолошки промени не е значајна или голема.

Изведена е долгорочна студија со администрирање на Prolutex од 1 мг/кг/дневно субкутано или од 4 мг/кг/дневно интрамускулно. Не беа забележани значајни токсиколошки клинички знаци, а забележаните мали знаци беа генерално слични со оние кај дозираните животни. Хистопатолошките испитувања на местото на инјектирање по 28 дена од третманот идентификуваа мали промени кои беа генерално слични со оние кај дозираните животни. Со обсервацијата во пост-третмански период (14 дена) немаше промени кои би биле поврзани со инјекцијата Prolutex.



Други претклинички студии не откриле други ефекти од оние кои би можеле да бидат објаснети базирани на познатиот хормонски профил на progesteron-от. Сепак, треба да се има на ум дека половите стероиди како progesteron-от, може да предизвикаат раст на одредено хормонално-зависно ткиво или тумор.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на екципиенси

Hydroxypropylbetadex,
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Овој лек не смее да се меша со други лекови, со исклучок на оние наведени во Делот 6.6..

6.3 Рок на употреба

2 години.

Овој лек мора да се употреби веднаш по првото отворање, а остатокот од растворот мора да се фрли.

6.4 Специјални упатства за чување

Чувајте го на температура помала од 25 °C. Не го чувајте во фрижидер и не го замрзнувајте.

Чувајте го во оригиналната амбалажа, заштитен од надворешна светлина.

6.5 Тип и содржина на контактното пакување

Прозирна тип I стаклена вијала, затворена со бромобутил гумен затворач и алуминиумска обвивка и „flip - off“ капаче.

Секое пакување содржи 1, 7 или 14 вијали. Сите пакувања не се маркетиншки обработени.



6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и ракување

Растворот е наменет за единечна употреба.

Медицинско лице мора да изврши интрамускулно администрирање.

Растворот не треба да се администрира ако содржи партикули или ако е заматен.

Неупотребениот производ или отпаден материјал треба да се фрли согласно барањата на локалната легислатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО

IBSA Institut Biochimique S.A., Via al Ponte 13, 6903 Lugano (Switzerland)

8. ЗАСТАПНИК

CBH д.о.о., Анкарска 23, Скопје, Македонија

9. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТА НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ / ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА УПАТСТВОТО

