

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROLUTEX® 25 mg Enjeksiyonluk Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon (1.112 ml) 25 mg progesteron (teorik konsantrasyon 22.48 mg/ml) içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Disodyum fosfat	0.123 mg
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat	0.068 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Berrak renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PROLUTEX® yetişkin infertil kadınlarda Yardımla Üreme Tekniklerinin (ART) kullanıldığı tedavi programının bir parçası olarak luteal destek amaçlı endikedir.

4.2-Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler

Yumurta toplama gününden itibaren 25 mg enjeksiyon, genellikle gebeliğin doğrulandığı 12. haftaya kadar günde bir defa kullanılmaktadır.

PROLUTEX® endikasyonlarının çocuk doğurma yaşındaki kadınlarla sınırlı olması nedeniyle çocuklara ve yaşlılara yönelik doz tavsiyelerinin yapılması uygun değildir.

PROLUTEX®, subkutan (25 mg) veya intramusküler (25 mg) yolla verilmektedir.

Uygulama şekli

PROLUTEX® ile tedavi, fertilite problemlerinin tedavisinde deneyimli bir hekim gözetiminde başlatılmalıdır.

PROLUTEX® intramusküler veya subkutan uygulamaya yöneliktir.

Intramusküler uygulama

Uygun bir bölge seçilir (sağ veya sol uylukta kuadriseps femoris bölgesi). Öngörülen bölge temizlenir, iğne açısı 90° olacak şekilde derin enjeksiyon uygulanır. Ürün enjeksiyon bölgesinde doku hasarını asgari düzeye indirmek amacıyla yavaşça enjekte edilmelidir.

Subkutan uygulama

Uygun bir bölge seçilir (uyluğun ön kısmı, alt karın bölgesi). Öngörülen bölge temizlenir, deri sıkıca tutulur ve iğne açısı 45° ila 90° olacak şekilde uygulanır. Ürün enjeksiyon bölgesinde doku hasarını asgari düzeye indirmek amacıyla yavaşça enjekte edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği

PROLUTEX®'in böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu veya hastalığında PROLUTEX® kontrendikedir.

Hafif - orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkat edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

PROLUTEX®'in çocuklardaki (0 ila 18 yaş) güvenliliği ve etkinliği saptanmamıştır.

PROLUTEX®'in pediyatrik popülasyonda endikasyonu bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon

65 yaş üzeri hastalarda herhangi bir klinik veri değerlendirilmemiştir.

4.3-Kontrendikasyonlar

PROLUTEX® aşağıdaki koşulların herhangi birinin bulunduğu hastalarda kullanılmamalıdır:

- Progesterona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Tanısı konulmamış vajinal kanama
- Bilinen gecikmiş düşük veya ektopik gebelik
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu veya hastalığı
- Bilinen veya şüphelenilen meme veya genital bölge kanseri
- Aktif arteriyel veya venöz tromboembolizm veya şiddetli trombofilebit, veya söz konusu olaylara ilişkin bir öykünün varlığı
- Porfiri
- Gebelik döneminde idiyopatik sarılık, şiddetli kaşıntı veya Gestasyonel Pemfigoid öyküsü

4.4-Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PROLUTEX® aşağıdaki durumlardan herhangi birinden şüphelenilmesi halinde kullanımı durdurulmalıdır: miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalıklar, arteriyel veya venöz tromboembolizm, trombofilebit veya retinal tromboz.

Hafif - orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkat edilmelidir.

Depresyon öyküsü olan hastaların yakından gözlenmesine ihtiyaç vardır. Semptomlar kötüleşirse, tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

Progesteronun bir dereceye kadar sıvı retansiyonuna neden olabilmesi nedeniyle, bu faktörden etkilenebilecek koşullar (örn. epilepsi, migren, astım, kalp veya böbrek fonksiyon bozukluğu) dikkatli gözlem gerektirmektedir

Östrojen-progesteron kombinasyon ilaçlarını alan az sayıda hastada insülin hassasiyetinde ve böylelikle glukoz toleransında azalma gözlenmiştir. Bu azalmanın mekanizması bilinmemektedir. Bu nedenle, diyabet hastaları progesteron tedavisi alırken dikkatle gözlenmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Cinsiyet hormonlarının kullanımı aynı zamanda retinal vasküler lezyonlara yönelik riski de arttırabilmektedir. Bu sonraki komplikasyonların önlenmesi için, 35 yaş üzeri hastalarda, sigara içenlerde ve ateroskleroz risk faktörlerini taşıyanlarda dikkatli olunmalıdır. Geçici iskemik olaylar, ani şiddetli baş ağrılarının ortaya çıkması veya papiler ödem veya retinal hemoraji ile ilgili görme bozuklukları durumunda kullanım sonlandırılmalıdır.

Progesteron dozlamasının aniden kesilmesi anksiyete, ani duygu durum değişiklikleri ve nöbetlere hassasiyette artışa neden olabilmektedir.

PROLUTEX® ile tedaviye başlamadan önce, hasta ve partneri infertilite veya gebelik komplikasyonlarının nedenleri yönünden bir doktor tarafından değerlendirilmelidir.

Bu ilaç her doz başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, yani aslında "sodyum içermez".

4.5-Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Karaciğerde sitokrom-P450 CYP3A4 sistemini uyardığı bilinen ilaçlar (örn. rifampisin, karbamazepin, griseofulvin, fenobarbital, fenitoin veya St. John's Wort (Hypericum perforatum- içeren bitkisel ürünler), atılma hızını arttırabilir ve böylelikle progesteronun biyoyararlanımını azaltabilir.

Ketokonazol ve diğer sitokrom-P450 CYP3A4 inhibitörleri eliminasyon hızını azaltabilir ve böylelikle progesteronun biyoyararlanımını arttırabilir.

Progesteronun diyabet kontrolünü etkileyebilmesi nedeniyle, antidiyabetik ajanın dozunda bir ayarlama yapılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

Progesteronlar siklosporin metabolizmasını inhibe ederek, plazma-siklosporin konsantrasyonlarında ve toksisite riskinde artışa yol açabilmektedir.

Eşzamanlı enjektabl ürünlerin progesteron maruziyeti üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Diğer ilaçlarla eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.

4.6 - Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PROLUTEX® infertil kadınlarda Yardımla Üreme Tekniklerinin (ART) kullanıldığı tedavi programının bir parçası olarak luteal destek amaçlı endikedir.

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde rahim içi maruz kalınmasını takiben erkek veya kız çocuklarında genital anormallikler dahil konjenital anomalilere yönelik risk hakkında sınırlı ve kesin olmayan veriler mevcuttur. Klinik çalışma sırasında gözlenen konjenital anomalilerin, spontan düşük ve ektopik gebeliklerin oranları, genel popülasyonda açıklanan olayların oranı ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Bununla birlikte, toplam maruz kalma, sonuçlara varabilmek için çok düşüktür.

Laktasyon dönemi

Progesteron anne sütü ile atılmaktadır ve PROLUTEX® emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

PROLUTEX® bazı infertilite programlarının tedavisinde kullanılmaktadır (tüm ayrıntılar için bkz. bölüm 4.1).

4.7- Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PROLUTEX® araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde minör veya orta derecede etkiye sahiptir. Progesteron sersemlik ve/veya baş dönmesine neden olabilmektedir, bu nedenle araç ve makine kullanan kişilerin dikkatli olması tavsiye edilir.

4.8- İstenmeyen etkiler

PROLUTEX® ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkilerin sıklık sıralaması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Duygu durum değişiklikleri

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, somnolans

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Abdominal gerginlik, abdominal ağrı, bulantı, kusma, konstipasyon

Yaygın olmayan: Gastrointestinal bozukluklar

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kaşıntı, deri döküntüsü

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Çok yaygın: Rahim spazmı, vajinal kanama

Yaygın: Meme hassasiyeti, meme ağrısı, vajinal akıntı, vulvo-vajinal kaşıntı, vulvo-vajinal rahatsızlık, vulvo-vajinal enflamasyon, OHSS

Yaygın olmayan: Meme hastalıkları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Uygulama bölgesi reaksiyonları (tahriş, ağrı, kaşıntı ve şişme)

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde hematoma, enjeksiyon bölgesinde sertleşme, bitkinlik

Yaygın olmayan: Sıcak basması, malez, ağrı

Her ne kadar klinik çalışmalarda PROLUTEX® kullanan hastalar tarafından rapor edilmemiş olsa da, aşağıdaki bozukluklar, söz konusu ilaç sınıfında yer alan diğer ilaçlarla tarif edilmektedir:

Psikiyatrik hastalıklar:

Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları:

İnsomnia

Hepatobiliyer hastalıklar:

Sarılık

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Menstrüel rahatsızlıklar, premenstrüasyon benzeri sendrom

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Ürtiker, akne, hirsutizm, alopesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Kilo alımı, anafilaktoid reaksiyonlar

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam:@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9- Doz aşımı ve tedavisi

Progesteronun yüksek dozları uyuşukluğa neden olabilir.

Doz aşımı tedavisi uygun semptomatik ve destekleyici bakımın başlatılarak PROLUTEX®'in kesilmesinden oluşmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1- Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Cinsiyet hormonları ve genital sistem modülatörleri; Progestojenler;

Pregnen-(4) türevleri

ATC kodu: G03DA04

Progesteron, overlerden, plasentadan ve adrenal bezlerden salgılanan, doğal yolla oluşan bir steroiddir. Yeterli östrojen varlığında progesteron proliferatif endometriyumunu, sekretuar endometriyuma dönüştürmektedir. progesteron embriyonun implantasyonuna yönelik endometrial reseptiviteyi arttırmak için gereklidir. Embriyo bir kez yerleştiğinde, progesteron gebeliğin devam ettirilmesinde rol oynar.

Klinik etkinlik ve güvenlik

Faz III klinik çalışmada embriyo transferi uygulanmış hastalarda 10 hafta süreyle PROLUTEX® 25 mg/gün ile luteal desteği takiben devam eden gebelik oranları (N= 318) %29.25 olarak bulunmuştur (%95 GA: 24.25 - 34.25).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı PROLUTEX® ile onaylı endikasyonlarda pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulmasına ilişkin zorunluluktan muaf tutulmuştur.

5.2- Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Progesteron serum konsantrasyonları 25 mg PROLUTEX® 12 sağlıklı post-menopozal kadına subkutan (s.c.) uygulandıktan sonra artmıştır. Tek bir subkutan dozun uygulanmasından bir saat sonrası itibarıyla, ortalama C_{max} 50.7±16.3 ng/ml olarak bulunmuştur. Progesteron serum konsantrasyonu mono-üstel azalmayı takiben düşmüştür ve uygulamadan yirmi saat sonrası itibarıyla ortalama konsantrasyon 6.6±1.6 ng/ml olmuştur. Minimum serum konsantrasyonuna (1.4±0.5 ng/ml) 96 saat zaman noktasında ulaşılmıştır. Farmakokinetik analizde test edilen üç subkutan dozun (25 mg, 50 mg ve 100 mg) doğrusallığı gösterilmiştir.

Subkutan uygulama yoluyla günlük 25 mg çoklu dozlamasını takiben, kararlı durum konsantrasyonları PROLUTEX® ile tedavinin yaklaşık 2. günü içerisinde elde edilmiştir. 4.8 ± 1.1 ng/mL çukur değerleri 11. günde 346.9 ± 41.9 ng*saat/mL EAA değerleri ile gözlenmiştir.

Dağılım:

İnsanlarda, progesteronun %96-99'u albumin (%50-54) veya transkörtin (%43-48) gibi serum proteinlerine bağlanmaktadır ve geriye kalan kısım plazmada serbest kalmaktadır. Yağda çözünürlüğü nedeniyle, progesteron pasif difüzyon aracılığıyla kan dolaşımından hedef hücrelere geçebilmektedir.

Biyotransformasyon:

Progesteron başlıca karaciğer tarafından geniş ölçüde pregnandioller ve pregnanolonlara metabolize edilmektedir. Pregandioller ve pregnanolonlar karaciğerde glukuronid ve sülfat metabolitlerine konjuge olmaktadır. Safra ile atılan progesteron metabolitleri dekonjuge olabilir ve redüksiyon, dehidroksilasyon ve epimerizasyon aracılığıyla sindirim kanalında ek metabolizasyona uğrayabilir.

Eliminasyon:

Progesteron renal ve biliyer eliminasyona uğrar.

5.3- Klinik öncesi güvenlik verileri

Tavşanlar birbirini izleyen 7 güne kadar süreyle s.c. ve i.m. enjeksiyon yoluyla uygulanan 6.7 mg/kg/gün PROLUTEX® ile tedavi edilmiştir. Lokal, makroskopik ve histopatolojik muayenede s.c. yolla uygulanan PROLUTEX® tedavisine atfedilmiş bağıntılı herhangi bir etki görülmemiştir.

Lokal muayenelerde, taşıyıcı ve progesteron ile i.m. yolla 7 gün süreyle dozlanan hayvanlarda hematoma veya kaslarda kızamık sertleşmeler gibi hafif lokal reaksiyona rastlanmıştır. PROLUTEX® ile dozlanan hayvanlarda daha yüksek insidanda ödem gözlenmiştir. Söz konusu işaretler lokal doku nekrozu ve histopatolojik muayenede makrofaj yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Orta derecede fibroz, PROLUTEX®'in tedavi sonrası yedi gün süreli gözlem periyodu sonrasında intramusküler uygulaması ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte gözlenen histolojik değişimlerin hiçbirisi belirgin veya yaygın bulunmamıştır.

1 mg/kg/gün dozunda s.c. yolla veya 4 mg/kg/gün dozunda i.m. yolla PROLUTEX® uygulanarak daha uzun süreli bir çalışma yapılmıştır. Toksikolojik olarak önemli herhangi bir klinik işaret kaydedilmemiş ve gözlenen minör işaretler genellikle taşıyıcı alanlara benzer bulunmuştur. Tedaviden 28 gün sonra enjeksiyon bölgelerinin histopatolojik incelemesinde minör değişimler teşhis edilmiştir. Söz konusu değişimler genellikle taşıyıcı alan hayvanlardaki değişimlere benzer bulunmuştur. Tedavi sonrası gözlem periyodu (14 gün) sonrasında, PROLUTEX® enjeksiyonu ile ilişkili herhangi bir değişime rastlanmamıştır.

Diğer prelinik çalışmalar progesteronun bilinen hormon profiline dayanarak açıklanabilenlerin dışında diğer etkiler ortaya çıkarmamıştır. Bununla birlikte, progesteron gibi cinsiyet hormonlarının belli hormona bağımlı dokular ve tümörlerde büyümeyi arttırabileceği akılda tutulmalıdır.

Etkin madde progesteron, özellikle balıklar olmak üzere sucul ortamlara yönelik çevresel risk göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilbetadeks
Disodyum fosfat
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da bahsedilenler dışındaki diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Söz konusu tıbbi ürün ilk açılma sonrasında hemen kullanılmalıdır ve kalan tüm çözelti atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Soğutulmamalı ve dondurulmamalıdır. Işıktan korumak amacıyla orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobütil kauçuk tıpa ve alüminyum mühürle kapatılan ve geçme kapak ile örtülen renksiz Tip I cam. Her bir ambalaj 7 flakon içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Çözelti yalnızca tek kullanımlıktır. Tüm i.m. enjeksiyonlar bir sağlık uzmanı tarafından yapılmalıdır.

Çözelti partikül içeriyorsa veya renk değişimi varsa uygulanmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

IBSA İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Fulya Mahallesi Büyükdere Cad. Torun Center D Blok Apt. No: 74 D:5 Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI: 2018/110

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.03.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ