1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prolutex 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze (1,112 ml) enthält 25 mg Progesteron (22,48 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.
Klare farblose Lösung, weitgehend frei von sichtbaren Partikeln.

Die Lösung hat eine Osmolalität von etwa 250 mOsmol/Kg und einen pH-Wert zwischen 5 und 8.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prolutex ist zur Unterstützung der Lutealphase im Rahmen eines Behandlungsprogramms zur assistierten Reproduktion (ART) bei infertilen erwachsenen Frauen indiziert, die Vaginalpräparate nicht anwenden können oder nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Einmal tägliche Injektion von 25 mg ab dem Tag der Eizellgewinnung, in der Regel bis zur 12. Woche einer bestätigten Schwangerschaft.

Da Prolutex nur bei Frauen im gebärfähigen Alter indiziert ist, sind Dosierungsempfehlungen für Kinder und ältere Menschen nicht sinnvoll.

Prolutex wird subkutan (25 mg) von der Patientin selbst nach Anweisung oder durch eine medizinische Fachkraft bzw. einen Arzt verabreicht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine klinischen Daten für Patienten über 65 Jahren vor.

Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Prolutex bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Prolutex bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es gibt keine sinnvolle Anwendung von Prolutex für die genannte Indikation (Unterstützung der Lutealphase im Rahmen eines Behandlungsprogramms zur assistierten Reproduktion (ART) bei infertilen Frauen) bei Kindern und Jugendlichen oder bei älteren Patienten.

Art der Anwendung

Die Behandlung mit Prolutex sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Prolutex ist zur subkutanen Verabreichung bestimmt.

Wählen Sie eine geeignete Injektionsstelle (Oberschenkelvorderseite, unteres Abdomen). Reinigen Sie die gewählte Stelle, drücken Sie die Haut fest zusammen und führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45° bis 90° ein. Das Produkt sollte langsam injiziert werden, um lokale Gewebeschäden zu minimieren.

Jede Fertigspritze ist nur zur einmaligen Injektion bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Prolutex darf nicht bei Personen mit einer der folgenden Erkrankungen angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen Progesteron oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Bekannte verhaltene Fehlgeburt oder ektope Schwangerschaft
- Schwere Leberfunktionsstörung oder -krankheit
- Bekannter oder vermuteter Brustkrebs oder Krebs der Organe des Genitaltraktes
- Aktive arterielle oder venöse Thromboembolien oder schwere Thrombophlebitis oder ein derartiges Ereignis in der Anamnese

- Porphyrie
- Idiopathische Gelbsucht, schwerer Juckreiz oder Pemphigoid gestationis während einer früheren Schwangerschaft

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prolutex sollte abgesetzt werden, wenn eine der folgenden Erkrankungen vermutet wird: Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung, arterielle oder venöse Thromboembolie, Thrombophlebitis oder Retinathrombose.

Vorsicht ist bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung geboten.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da sich möglicherweise Cyclodextrine ansammeln.

Patientinnen mit Depressionen in der Anamnese müssen engmaschig überwacht werden. Ziehen Sie ein Absetzen in Betracht, wenn die Symptome sich verschlimmern.

Da Progesteron ein gewisses Maß an Flüssigkeitsretention verursachen kann, erfordern Erkrankungen, die durch diesen Faktor beeinflusst werden können (z. B. Epilepsie, Migräne, Asthma, Herz- oder Nierenfunktionsstörungen) eine sorgfältige Überwachung.

Bei einigen wenigen Patientinnen wurde unter einer Behandlung mit Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten eine Abnahme der Insulinempfindlichkeit und dadurch auch der Glucosetoleranz beobachtet. Der Mechanismus dieser Abnahme ist nicht bekannt. Aus diesem Grund sollten Diabetikerinnen während einer Progesteron-Therapie sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Sexualsteroiden kann außerdem das Risiko retinaler Gefäßveränderungen erhöhen. Um derartige Komplikationen zu vermeiden, ist bei Anwenderinnen der Altersgruppe von > 35 Jahren, bei Raucherinnen und bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Atherosklerose Vorsicht geboten. Im Falle transitorischer ischämischer Ereignisse, plötzlich auftretender starker Kopfschmerzen oder Sehbehinderungen im Zusammenhang mit Papillenödemen oder Netzhautblutungen ist die Behandlung zu beenden.

Ein abruptes Absetzen einer Progesterontherapie kann zur Zunahme von Angstzuständen und Stimmungsschwankungen sowie zu gesteigerter Neigung zu Krampfanfällen führen.

Vor Beginn einer Behandlung mit Prolutex sollten die Patientin und ihr Partner von einem Arzt untersucht werden, um die Ursachen der Unfruchtbarkeit bzw. der Schwangerschaftskomplikationen festzustellen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das hepatische Cytochrom-P450-3A4-System induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Griseofulvin, Phenobarbital, Phenytoin oder Johanniskraut (Hypericum perforatum-haltige pflanzliche Produkte)) können die Eliminationsrate von Progesteron steigern und dadurch dessen Bioverfügbarkeit reduzieren.

Im Gegensatz dazu können Ketoconazol und andere Inhibitoren des Cytochrom-P450-Enzyms 3A4 die Eliminationsrate verringern und damit die Bioverfügbarkeit von Progesteron erhöhen.

Da Progesteron die Diabeteseinstellung beeinflussen kann, ist ggf. eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Gestagene können den Ciclosporin-Stoffwechsel hemmen. Dadurch kann die Plasmakonzentration von Ciclosporin ansteigen und das Toxizitätsrisiko zunehmen.

Die Wirkung von gleichzeitig verabreichten Injektionspräparaten auf die Exposition gegenüber Progesteron aus Prolutex wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Prolutex wird zur Behandlung bestimmter Formen der Unfruchtbarkeit eingesetzt (ausführliche Informationen siehe Abschnitt 4.1).

Schwangerschaft

Prolutex ist indiziert zur Unterstützung der Lutealphase im Rahmen eines Behandlungsprogramms zur assistierten Reproduktion (ART) bei infertilen Frauen.

Es liegen begrenzte und uneindeutige Daten zum Risiko angeborener Anomalien, einschließlich genitaler Fehlbildungen, bei männlichen oder weiblichen Säuglingen vor, die während der Schwangerschaft einer intrauterinen Exposition ausgesetzt waren. Die während der klinischen Studie beobachteten Raten angeborener Anomalien, spontaner Fehlgeburten und ektoper Schwangerschaften waren vergleichbar mit den Angaben zur Ereignisrate in der Allgemeinbevölkerung. Allerdings war die Gesamtexposition zu gering, um beweiskräftig zu sein.

Stillzeit

Progesteron wird in die Muttermilch ausgeschieden. Prolutex sollte daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Prolutex hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Progesteron kann Benommenheit und/oder Schwindel verursachen; daher ist bei aktiver Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Prolutex im Rahmen der klinischen Studie waren Beschwerden am Verabreichungsort sowie Erkrankungen der Brustdrüse und vulvovaginale Erkrankungen.

Die folgende Tabelle zeigt die wichtigsten Nebenwirkungen bei Frauen, die in der zulassungsrelevanten klinischen Studie mit Prolutex behandelt wurden. Die Daten sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet.

Systemorganklasse	*Sehr häufig (≥ 1/10)*	*Häufig (≥ 1/100, < 1/10)*	*Selten (≥ 1/1000, < 1/100)*
Psychiatrische Erkrankungen			Veränderung der Stimmungslage
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel, Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Blähungen, Bauchschmerzen Übelkeit Erbrechen Verstopfung	Magen-Darm-Störungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus Ausschlag
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gebärmutter-spasmen Vaginalblutungen	Brustspannen Brustschmerzen Vaginaler Ausfluss Vulvovaginaler Juckreiz Vulvovaginale Beschwerden Vulvovaginale Entzündung Ovarielles Hyperstimulations-syndrom (OHSS)	Erkrankungen der Brustdrüse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle*	Hämatom an der Injektionsstelle Verhärtung an der Injektionsstelle Müdigkeit	Hitzegefühl, Allgemeines Krankheitsgefühl Schmerzen

* Reaktionen am Verabreichungsort wie Reizung, Schmerzen, Juckreiz und Schwellungen.

Wirkungen der Arzneimittelklasse

Die folgenden Erkrankungen wurden zwar nicht von Patientinnen in klinischen Studien mit Prolutex gemeldet, aber unter der Behandlung mit anderen Arzneimitteln derselben Arzneimittelklasse beschrieben.

Systemorganklasse	
Psychiatrische Erkrankungen	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaflosigkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelbsucht
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Menstruationsstörungen PMS-artige Beschwerden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Akne, Hirsutismus, Alopezie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gewichtszunahme Anaphylaktoide Reaktionen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Hohe Dosen von Progesteron können Benommenheit verursachen.

Die Behandlung einer Überdosierung besteht im Absetzen von Prolutex und der gleichzeitigen Einleitung geeigneter symptomatischer und unterstützender Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Gestagene; Pregnen-4-Derivate
ATC-Code: G03DA04.

Progesteron ist ein natürlich vorkommendes Steroid, das durch die Eierstöcke, die Plazenta und die Nebennieren sezerniert wird. In Anwesenheit einer ausreichenden Menge Estrogen wandelt Progesteron ein proliferatives Endometrium in ein sekretorisches Endometrium um. Progesteron ist notwendig, um die Empfänglichkeit des Endometriums für die Implantation eines Embryos zu erhöhen. Nach der Implantation eines Embryos hält Progesteron die Schwangerschaft aufrecht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Der Anteil der Patientinnen mit Embryo-Transfer in der klinischen Phase-III-Studie, bei denen die Schwangerschaft nach 10-wöchiger Unterstützung der Lutealphase mittels Prolutex 25 mg/die (n = 318) andauerte, betrug 29,25 % (95%-KI: 24,25–34,25).

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Prolutex eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach subkutaner (s.c.) Verabreichung von 25 mg Prolutex an 12 gesunde postmenopausale Frauen stieg die Serumkonzentration von Progesteron an. Eine Stunde nach der subkutanen Verabreichung einer einzelnen Dosis betrug die mittlere C_{max} 50,7 ± 16,3 ng/ml. Der Rückgang des Progesteron-Serumspiegels folgte einer monoexponentiellen Kurve, und zwölf Stunden nach der Verabreichung betrug die mittlere Konzentration 6,6 ± 1,6 ng/ml. Die minimale Serumkonzentration von 1,4 ± 0,5 ng/ml wurde nach 96 Stunden erreicht. Die Analyse der pharmakokinetischen Daten ergab Linearität für die drei getesteten subkutanen Dosen (25 mg, 50 mg und 100 mg).

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Prolutex 25 mg/Tag wurden innerhalb von ca. 2 Behandlungstagen Steady-State-Plasmaspiegel erreicht. An Tag 11 wurden Talwerte von 4,8 ± 1,1 ng/ml bei AUCs von 346,9 ± 41,9 ng*h/ml gemessen.
Verteilung
Beim Menschen ist Progesteron zu 96–99% an Serumproteine wie Albumin (50–54%) oder Transkortin (43–48%) gebunden, und der Rest befindet sich frei im Plasma. Aufgrund seiner Fettlöslichkeit gelangt Progesteron durch passive Diffusion aus dem Blutstrom zu seinen Zielzellen.
Biotransformation
Progesteron wird hauptsächlich in der Leber und überwiegend zu Pregnandiolen und Pregnanolonen metabolisiert. Die genannten Abbauprodukte werden in der Leber zu Glukuronid- und Sulfatmetaboliten konjugiert. Progesteronmetabolite, die in die Galle ausgeschieden werden, können dekonjugiert und durch Reduktion, Dehydroxylierung und Epimerisierung im Darm weiter abgebaut werden.
Elimination
Progesteron wird mit dem Urin und der Galle ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten lassen auf der Grundlage der verfügbaren Studien zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.
Studien zur lokalen Verträglichkeit und zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, die mit Prolutex durchgeführt wurden, bestätigten das Sicherheitsprofil des Produkts.

Umweltrisikobewertung (ERA)
Studien zur Umweltrisikobewertung haben gezeigt, dass Progesteron ein Risiko für Wasserorganismen darstellen kann (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex (0.81 – 0.99)
Natriummonohydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Silikonisierte farblose Glasspritze mit einer eingeklebten Edelstahlnadel, die an einem Ende mit einem Nadelschutz und am anderen Ende mit einem silikonisierten Brombutyl-Kolbenstopfen verschlossen ist. Jede Packung enthält 7 oder 14 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung ist nur zur einmaligen Verwendung.

Die Lösung darf nicht verabreicht werden, wenn sie Partikel enthält oder verfärbt ist.

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

IBSA Farmaceutici Italia Srl
Via Martiri di Cefalonia 2
26900 Lodi
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

7009466.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30 Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

05.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig