



Prolutex

Zusammensetzung

Wirkstoff: Progesteron.

Hilfsstoffe: Hydroxypropylbetadex, Wasser für Injektionszwecke.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionslösung.

Eine Durchstechflasche enthält 25 mg Progesteron in 1,119 ml (22,35 mg/ml).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zur Unterstützung der Lutealphase im Rahmen eines Behandlungsprogramms zur assistierten Reproduktion (ART) bei infertilen erwachsenen Frauen indiziert, die vaginal zu applizierende Präparate nicht anwenden können oder nicht vertragen.

Dosierung/Anwendung

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

Prolutex ist zur subkutanen Applikation bestimmt. Um das Risiko einer lokalen Gewebschädigung zu minimieren, wird es langsam in einem Winkel von 45° bis 90° subkutan injiziert.

Die Injektion kann auch von der Patientin selbst vorgenommen werden. In diesem Fall ist es unerlässlich, die Patientin sorgfältig zu instruieren und gründlich in die praktische Durchführung einzuführen. Die erste Selbstinjektion muss unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Siehe auch «Sonstige Hinweise» sowie Beschreibung in der Patienteninformation «Anleitung zur Selbstverabreichung von Prolutex».

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

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Prolutex wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. In dieser Altersgruppe besteht keine Indikation.

Ältere Patienten

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

Nach der Menopause besteht keine Indikation.

Patientinnen mit Nieren- und Leberinsuffizienz

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Prolutex bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion vor. Es ist jedoch bekannt, dass der Metabolismus der Gestagene bei Leberinsuffizienz verlangsamt ist.

Kontraindikationen

Bekannter verhaltener Abort oder ektoper Schwangerschaft.

Bekannte oder vermutete Neoplasten der Mammae oder der Genitalorgane.

Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.

Lebertumoren (auch in der Anamnese).

Schwere Leberfunktionsstörungen.

Aktive arterielle oder venöse Thromboembolien oder schwere Thrombophlebitis oder derartiges Ereignis in der Anamnese.

Porphyrie.

Idiopathischer Ikterus, schwerer Pruritus oder Herpes gestationis während einer früheren Schwangerschaft.

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

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

Bei Auftreten eines der folgenden Symptome bzw. Erkrankungen muss die Behandlung mit Prolutex unverzüglich abgesetzt werden:

erste Anzeichen venöser oder arterieller thromboembolischer Ereignisse (z.B. Spannungsgefühl, Schmerzen oder Schwellungen von Gliedmassen, Thoraxschmerzen, Dyspnoe);

erstmaliges Auftreten oder Exazerbation migräneartiger oder häufiges Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen;

plötzliche Wahrnehmungsstörungen (z.B. Sehstörungen, Hörstörungen, sensorische Ausfälle);

Auftreten von Retinablutungen oder eines Papillenödems;

Zunahme epileptischer Anfälle;

relevanter Blutdruckanstieg;

Auftreten von abnormalen Leberparametern, eines cholestatischen Ikterus oder eines generalisierten Pruritus;

starke Oberbauchschmerzen oder Lebervergrösserung.

Sexualhormone können das Risiko für venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse (wie tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Retinathrombose) erhöhen. Um derartige Komplikationen zu vermeiden, ist bei Patientinnen >35 Jahren, bei Raucherinnen und bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Arteriosklerose Vorsicht geboten. Die Patientin muss angewiesen werden, bei Symptomen eines thromboembolischen Ereignisses (wie z.B. schmerzhafte Schwellung eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Atemnot) umgehend einen Arzt aufzusuchen.

Patientinnen mit Depressionen in der Anamnese müssen engmaschig überwacht werden. Ein Absetzen sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Symptome sich verschlimmern.

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

Da Progesteron eine Flüssigkeitsretention verursachen kann, erfordern Erkrankungen, die dadurch verschlechtert werden können (z.B. Herz- oder Nierenfunktionsstörungen, Epilepsie, Migräne, Asthma) eine sorgfältige Überwachung.

In seltenen Fällen wurden unter Anwendung Gestagen-haltiger Präparate gutartige, noch seltener bösartige Veränderungen an der Leber beobachtet, die vereinzelt zu lebensgefährlichen intraabdominellen Blutungen geführt haben. Wenn unter der Anwendung von Prolutex starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Vorsicht ist bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung geboten.

Unter einer Behandlung mit Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten wurde über eine Abnahme der Glukosetoleranz berichtet. Der Mechanismus dieser Abnahme ist nicht bekannt. Diabetikerinnen sollten während einer Progesteron-Therapie sorgfältig überwacht werden.

Interaktionen

Klinische Interaktionsstudien wurden mit Prolutex nicht durchgeführt.

Arzneimittel, die das hepatische Cytochrom-P450-3A4-System induzieren (z.B. Barbiturate, Carbamazepin, Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Ritonavir, Topiramamat oder Johanniskraut- (*Hypericum perforatum*) haltige pflanzliche Produkte können die Clearance von Progesteron erhöhen und dadurch dessen Bioverfügbarkeit reduzieren.

Umgekehrt können Inhibitoren des Cytochrom-P450-Enzyms 3A4 (z.B. Itraconazol, Voriconazol; Clarithromycin, Erythromycin) den Metabolismus verlangsamen und dadurch die Bioverfügbarkeit von Progesteron erhöhen.

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

Da Progesteron die Diabeteseinstellung beeinflussen kann, ist ggfs. eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung erforderlich (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Prolutex ist indiziert zur Unterstützung der Lutealphase im Rahmen eines Behandlungsprogramms

zur assistierten Reproduktion (ART) bei infertilen Frauen (bis maximal zur 12. Schwangerschaftswoche).

Es liegen nur begrenzte und nicht eindeutige Daten zum Risiko angeborener Anomalien, einschliesslich genitaler Fehlbildungen bei Neugeborenen vor, die während der Schwangerschaft einer intrauterinen Gestagen-Exposition ausgesetzt waren.

Bei der Indikationsstellung für Prolutex während der Schwangerschaft sollte berücksichtigt werden, dass anhand der bisherigen Datenlage zu Gestagenen nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass die Verabreichung von Gestagenen in der Frühschwangerschaft die Entstehung einer Hypospadie bei männlichen Neugeborenen begünstigen könnte.

Stillzeit

Progesteron tritt in die Muttermilch über. Prolutex sollte daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

20

Entsprechende Studien wurden nicht durchgeführt. Progesteron kann Benommenheit und/oder Schwindel verursachen. Die Patientinnen sollten daher darauf hingewiesen werden, dass die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen herabgesetzt sein kann.

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen während der Behandlung mit Prolutex im Rahmen der klinischen Studie waren Reaktionen an der Applikationsstelle sowie Vaginalblutungen und uterine Krämpfe.

Nachfolgend sind unerwünschten Wirkungen nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet, welche in der Phase III-Studie an n=339 Patientinnen unter Prolutex beobachtet wurden.

Die Häufigkeiten sind dabei wie folgt definiert: sehr häufig (?1/10); häufig (?1/100, <1/10); gelegentlich (?1/1000, <1/100), selten (?1/10'000, <1/1000); sehr selten (<1/10'000).

Psychiatrische Störungen

Selten: Veränderung der Stimmungslage.

Nervensystem

Sehr häufig: Kopfschmerzen(13,3%).

Selten: Schwindel, Schläfrigkeit.

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation.

Haut

Selten: Pruritus, Exanthem.

Reproduktionssystem und Brust

Sehr häufig: Vaginalblutungen (14,2%), uterine Spasmen (12,4%).

Häufig: Fluor vaginalis, vulvovaginale Beschwerden (wie vulvovaginaler Pruritus oder vulvovaginale Entzündung). Brustspannen, Brustschmerzen, ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS).

Selten: Brustschwellung, Vergrößerung der Brüste und Schmerzen der Brustwarzen.

Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle [wie Schmerzen (49,6%), Irritation (13,3%), Pruritus (12,1%) oder Schwellungen (10,9%)].

Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Müdigkeit.

Selten: Hitzegefühl, allgemeines Krankheitsgefühl, Schmerzen.

Unter anderen Gestagenpräparaten wurde darüber hinaus über folgende unerwünschte Wirkungen berichtet:

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschliesslich anaphylaktoider Reaktionen), Gewichtszunahme, Lipidstoffwechselstörungen, Depressionen, Libidoveränderungen, Migräne, Schlaflosigkeit, Blutdruckanstieg, Leberfunktionsstörungen, Ikterus, Akne, Alopezie, Hirsutismus, Urtikaria, Ödeme.

In wie weit diese auch bei vorübergehender (d.h. maximal dreimonatiger) Anwendung von Progesteron auftreten können, ist nicht bekannt.

IB

Überdosierung

Hohe Dosen von Progesteron können Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel verursachen.

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: G03DA04

Wirkungsmechanismus

Progesteron ist ein natürlich vorkommendes Steroid, das durch die Ovarien, 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 ermöglichen. Nach Implantation eines Embryos hält Progesteron die Schwangerschaft aufrecht.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Prolutex zur Unterstützung der Lutealphase wurde in einer offenen, kontrollierten Studie an n = 683 Patientinnen mit Embryo-Transfer untersucht. Als Komparator diente vaginal appliziertes Progesteron in einer Dosierung von 90 mg/Tag. Der Anteil der Patientinnen bei denen die Schwangerschaft nach 10-wöchiger Behandlung mit Prolutex 25 mg/die andauerte, betrug 29,2% (95%-KI: 24,2?34,2).

Pharmakokinetik

Absorption

Nach subkutaner (s.c.) Verabreichung einer Einzeldosis von 25 mg Prolutex bei gesunden postmenopausalen Frauen wurde eine Stunde nach der Applikation eine mittlere C_{max} von $50,7 \pm 16,3$ ng/ml erreicht. Die anschliessende Abnahme der Progesteron-Serumspiegel erfolgte biphasisch, und zwölf Stunden nach der Verabreichung betrug die mittlere Konzentration $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. Im Dosisbereich zwischen 25 mg und 100 mg war die Absorptionskinetik von Progesteron dosislinear.

Steady-State-Plasmaspiegel werden nach wiederholter s.c. Verabreichung von Prolutex 25 mg/Tag innerhalb von ca. 2 Tagen erreicht. Die Talwerte wurden mit $4,8 \pm 1,1$ ng/ml gemessen, bei einer AUC von $346,9 \pm 41,9$ ng*hr/ml.

Distribution

Beim Menschen ist Progesteron zu 96-99% an Serumproteine wie Albumin (50-54%) oder Transcortin (43-48%) gebunden, der Rest befindet sich frei im Plasma. Aufgrund seiner Fettlöslichkeit gelangt Progesteron durch passive Diffusion aus dem Blutstrom zu seinen Zielzellen.

Progesteron ist placentagängig und tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Metabolismus

Progesteron wird hauptsächlich in der Leber (durch Reduktion und Hydroxylierung) und überwiegend zu Pregnandiolen und Pregnanolonen metabolisiert. Die Metaboliten werden in der Leber zu Glukuroniden und Sulfaten konjugiert.

Elimination

Die Elimination erfolgt überwiegend in Form der Metaboliten (v.a. Pregnandiol), hauptsächlich mit dem Urin und zu einem kleineren Anteil über die Galle. Die Metaboliten unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf.

Die Eliminationshalbwertszeit nach einmaliger Injektion von 25 mg Prolutex beträgt 13 ± 7 h.

Präklinische Daten

Kaninchen erhielten bis zu 7 Tage in Folge Prolutex 6,7 mg/kg/Tag subkutan oder intramuskulär injiziert. Bei der subkutanen Applikation ergaben die lokale Inspektion ebenso wie die makroskopische und die histopathologische Untersuchung keine relevanten, auf die Injektion von Prolutex zurückzuführenden Wirkungen.

Bei Tieren, denen an 7 Tagen in Folge die Trägersubstanz und Progesteron intramuskulär verabreicht wurden, ergab die lokale Untersuchung leichte lokale Reaktionen wie Hämatome oder eine gerötete Verhärtung in der Muskulatur. Ödeme wurden bei Tieren, die Prolutex erhielten, häufiger beobachtet. Diese Zeichen korrelierten mit dem Auftreten lokaler Gewebenekrosen und einer Zunahme der Makrophagen im histopathologischen Befund. Die intramuskuläre Injektion von Prolutex wurde mit dem Auftreten einer mässigen Fibrose nach dem 7-tägigen Beobachtungszeitraum nach Abschluss der Behandlung assoziiert. Allerdings war keine der beobachteten histologischen Veränderungen sehr ausgeprägt oder ausgedehnt.

In einer längerfristigen Studie wurde Prolutex in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag s.c. oder 4 mg/kg/Tag i.m. verabreicht. Es wurden keine gravierenden toxikologisch-klinischen Zeichen erfasst, und die beobachteten geringfügigen Zeichen waren in der Regel mit jenen unter der

Trägersubstanz vergleichbar. Die histopathologische Untersuchung der Injektionsstelle nach 28-tägiger Behandlung ergab geringfügige Veränderungen, die im Allgemeinen jenen bei solchen Tieren ähnelten, die nur Trägersubstanz erhielten. Nach dem an die Behandlung anschliessenden Beobachtungszeitraum (14 Tage) traten keine Veränderungen auf, die als Folge der Injektion von Prolutex interpretiert wurden.

Andere präklinische Studien zeigten keine anderen Effekte als solche welche durch das bekannte Hormonprofil von Progesteron zu erklären sind. Es sollte jedoch beachtet werden, dass Sexualhormone wie Progesteron das Wachstum von bestimmten hormonabhängigen Geweben und Tumoren fördern können.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15?25 °C) und vor Licht geschützt in der Originalpackung lagern. Nicht im Kühlschrank lagern, nicht einfrieren. Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise zur Handhabung

Die Lösung ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

Die Lösung muss klar und farblos sein. Die Lösung darf nicht verabreicht werden, wenn sie Partikel enthält oder verfärbt ist.

Zulassungsnummer

63225 (Swissmedic).

Packungen

Packungen zu 1, 7 oder 14 Durchstechflaschen [A]

Zulassungsinhaber

IBSA Institut Biochimique SA, 6903 Lugano.

Stand der Information

Januar 2014.

Bi

SA