

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пролютекс, 25 мг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: прогестерон.

Каждый флакон (1,112 мл) содержит 25 мг прогестерона микронизированного (теоретическая концентрация 22,48 мг/мл).

Вспомогательные вещества, содержание которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный бесцветный или желтоватый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Пролютекс показан к применению у взрослых пациенток (≥ 18 лет) с бесплодием для поддержания лютеиновой фазы при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в случае непереносимости или невозможности применения интравагинальных препаратов, содержащих прогестерон.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Пролютекс должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения бесплодия.

Режим дозирования

Препарат Пролютекс применяется в дозе 25 мг 1 раз в сутки ежедневно со дня забора яйцеклетки и до 12-й недели подтвержденной беременности.

Особые группы пациенток

Пациентки пожилого возраста

Клинические данные по применению препарата у пациенток в возрасте старше 65 лет отсутствуют. Показания к применению препарата Пролютекс в постменопаузальном периоде отсутствуют.

Пациентки с нарушением функции печени и почек

Отсутствует опыт применения препарата Пролютекс у пациенток с нарушением функции печени или почек. Однако имеются данные о замедлении метаболизма прогестерона при печеночной недостаточности.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Пролютекс у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Показания к применению препарата Пролютекс в данной возрастной популяции отсутствуют.

Способ применения

Подкожно.

Раствор предназначен только для однократного применения.

Раствор не следует вводить, если он содержит частицы или его цвет изменен.

Для уменьшения местного повреждения тканей препарат следует вводить медленно под углом от 45° до 90°.

Инъекция препарата также может быть выполнена пациенткой самостоятельно. В этом случае важно, чтобы пациентка была проинструктирована и подробно ознакомлена с процедурой. Первое самостоятельное введение препарата должно выполняться под наблюдением лечащего врача. Препарат Пролютекс вводят подкожно (под кожу живота).

Инструкция по подкожному введению препарата

I) Подготовка

Тщательно вымойте руки.

Разложите следующие предметы на чистой поверхности (они не входят в комплект упаковки препарата Пролютекс):

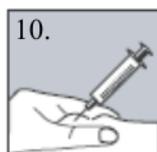
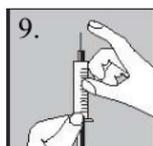
- 1 шприц (обычно одноразовый шприц объемом 2 или 3 мл);
- 1 большая игла для набора раствора (обычно игла 21G);
- 1 маленькая тонкая игла для подкожного введения (обычно игла 27G с серой канюлей);

• 2 спиртовые салфетки.



1. Снимите пластиковую крышку с флакона.
2. Продезинфицируйте резиновую пробку под ней спиртовой салфеткой. Не прикасайтесь к пробке руками и следите за тем, чтобы пробка не соприкасалась с другими поверхностями.
3. Наденьте большую иглу (иглу для набора препарата) на пустой шприц и снимите защитный колпачок с иглы.
4. Введите иглу вертикально через середину пробки флакона.
5. Медленно потяните за поршень, чтобы набрать в шприц весь раствор.
6. Выбросьте иглу, которую вы использовали, для набора раствора и замените ее тонкой иглой для подкожного введения. Положите заполненный шприц на чистую поверхность. Не нажимайте на поршень.
7. Выберите место на животе. Для каждой новой инъекции следует выбирать разные места.
8. Продезинфицируйте кожу спиртовой салфеткой в радиусе 4–5 см от места, куда должно быть введен препарат.

II) Введение



9. Проверка безопасности: следует удалить все пузырьки воздуха. Держите шприц вертикально и, осторожно постукивая по шприцу, дайте воздушным пузырькам подняться наверх, затем медленно нажимайте на поршень шприца, пока из кончика иглы не появится капля.
10. Сильно сожмите кожу, слегка приподняв ее, и медленно введите иглу под кожу под углом от 45° до 90°.
11. Чтобы убедиться, что игла была введена правильно, попробуйте медленно потянуть поршень шприца. Если игла находится в правильном положении, поршень можно отвести назад только с некоторым усилием. Если в шприц поступает кровь, это означает, что игла проколола маленький кровеносный сосуд. Если это произошло, вы должны извлечь иглу, продезинфицировать место прокола спиртовой

салфеткой, выбросить иглу, шприц и флакон и повторить вышеуказанную процедуру с новым флаконом препарата Пролотекс и новым стерильным шприцем.

12. Когда игла находится в правильном положении, введите все содержимое шприца, осторожно и равномерно надавливая на поршень.

13. Затем вытащите иглу одним движением и продезинфицируйте место инъекции. Осторожный массаж места инъекции может помочь препарату проникнуть в ткань.

14. Утилизируйте флакон, иглы и шприц в соответствии с указаниями врача. Храните использованный материал в недоступном для детей месте.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к прогестерону и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- несостоявшийся выкидыш, неполный аборт, эктопическая (внематочная) беременность;
- тромбоз глубоких вен, тромбоемболические нарушения (тромбоемболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт);
- тромбофлебит;
- внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе;
- диагностированные злокачественные новообразования молочной железы и/или половых органов;
- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдромы Дабина-Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в настоящее время или в анамнезе;
- порфирия;

- идиопатическая желтуха, тяжелый зуд или гестационный герпес во время предыдущей беременности.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом применения препарата Пролотекс пациентка и ее партнер должны пройти обследование для установления причин бесплодия и / или осложнений беременности.

При появлении любого из следующих симптомов или заболеваний применение препарата Пролотекс следует немедленно прекратить:

- любые признаки венозных или артериальных тромбозэмболических осложнений (например, чувство напряжения, боль или отечность в конечностях, боль в груди, одышка);
- впервые диагностированная мигрень, или обострение мигрени, или частые необычно сильные головные боли;
- внезапные нарушения восприятия (например, нарушения зрения, слуха, сенсорные нарушения);
- появление кровоизлияний в сетчатку глаза или отек диска зрительного нерва;
- учащение судорожных приступов при эпилепсии;
- значительное повышение артериального давления;
- отклонение показателей функции печени от нормы, холестатическая желтуха или генерализованный зуд;
- сильная боль в верхней части живота или увеличение печени.

Половые гормоны могут повышать риск венозных и артериальных тромбозэмболических осложнений (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз сетчатки глаза). В связи с чем применение препарата требует соблюдения мер предосторожности у пациенток в возрасте старше 35 лет, курящих и пациенток с факторами риска развития атеросклероза. Пациенток необходимо проинструктировать о необходимости немедленно обратиться к врачу с любыми симптомами тромбозэмболических осложнений (например, болезненностью и отечностью нижних конечностей, внезапной болью в груди, одышкой).

Необходим тщательный контроль состояния пациенток с наличием депрессии в анамнезе, при ухудшении клинической симптоматики следует рассмотреть возможность прекращения применения препарата.

Резкое прекращение терапии прогестероном может привести к увеличению беспокойства и перепадам настроения, а также к увеличению склонности к судорогам.

Так как прогестерон может вызывать задержку жидкости, применять препарат Пролютекс у пациенток с заболеваниями и состояниями, которые могут усугубляться при задержке жидкости (например, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая почечная недостаточность, эпилепсия, мигрень, бронхиальная астма), требует тщательного медицинского наблюдения.

В редких случаях при применении препаратов, содержащих прогестерон, наблюдались доброкачественные и, в еще более редких случаях, злокачественные опухоли печени, которые иногда приводили к опасному для жизни внутрибрюшному кровотечению. Если при применении препарата Пролютекс возникают жалобы на сильную боль в верхней части живота, увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровотечения, в дифференциальный диагноз следует включить опухоль печени. При длительной терапии прогестероном необходимо регулярно проводить медицинские осмотры (включая исследование функции печени).

Применение препарата следует осуществлять с осторожностью у пациенток с легкой или средней степенью печеночной недостаточности.

На фоне терапии прогестероном возможно снижение толерантности к глюкозе и увеличение потребности в инсулине и других гипогликемических препаратах у пациенток с сахарным диабетом (см. раздел 4.5). В период применения препарата Пролютекс необходимо тщательное наблюдение за такими пациентками.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 флакон, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований клинического взаимодействия с препаратом Пролютекс не проводилось.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетический профиль прогестерона

Препараты, которые индуцируют систему цитохрома P450-3A4 печени, могут увеличивать клиренс прогестерона и тем самым снижать его биодоступность. К ним относят, например, барбитураты, карбамазепин, фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифампицин, ритонавир, топирамат и препараты, содержащие *Hypericum perforatum* (зверобой продырявленный).

Напротив, одновременное применение с ингибиторами фермента 3A4 системы цитохрома P450 (например, итраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, эритромицином) может замедлять метаболизм прогестерона в печени и тем самым увеличивать его биодоступность.

Влияние прогестерона на фармакокинетический профиль других лекарственных средств

Прогестагены могут ингибировать метаболизм циклоспорина. Следовательно, это может привести к увеличению концентрации циклоспорина в плазме крови и риска токсичности.

Поскольку прогестерон может влиять на концентрацию глюкозы в крови, у пациенток с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Пролотекс применяют у взрослых пациенток с бесплодием для поддержания лютеиновой фазы при проведении процедур ВРТ в случае непереносимости или невозможности применения интравагинальных препаратов, содержащих прогестерон, максимально до 12 недель беременности. Имеются ограниченные и неоднозначные данные о риске врожденных аномалий, включая пороки развития половых органов у новорожденных мужского пола, на фоне внутриутробного воздействия прогестагенов. При применении препарата Пролотекс во время беременности следует учитывать, что на основании имеющихся актуальных данных по применению прогестагенов на ранних сроках беременности, невозможно полностью исключить возникновение гипоспадии у новорожденных мужского пола.

Лактация

Прогестерон проникает в грудное молоко, в связи с чем препарат Пролотекс противопоказан в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Соответствующие исследования не проводились. Прогестерон может вызвать сонливость и/или головокружение. Таким образом, пациенты должны быть осведомлены о том, что препарат влияет на способность управлять транспортными средствами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые развивались при применении препарата Пролотекс в клинических исследованиях, были реакции в месте введения, кровотечения из половых путей и спазмы мышц матки.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клиническом исследовании III фазы препарата Пролотекс распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).

Психические нарушения: нечасто: изменения настроения.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто: головная боль (13,3 %); нечасто: головокружение, сонливость.

Желудочно-кишечные нарушения: часто: вздутие живота, боль в животе, тошнота, рвота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто: зуд, экзантема.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных

желез: часто: выделения из влагалища, вульвовагинальный зуд или вульвовагинит, боль или чувствительность в молочной железе; нечасто: отек молочной железы, увеличение молочной железы, боль в сосках.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто: реакции в месте введения, такие как боль (50%), раздражение (13%), зуд (12%) или припухлость

(11%); *часто*: гематома или уплотнение в месте инъекции, усталость; *нечасто*: чувство жара, общее недомогание, боль.

Кроме того, при применении других препаратов прогестерона пациенты сообщали о следующих нежелательных реакциях: реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции), увеличение массы тела, нарушения метаболизма липидов, депрессия, изменения либидо, мигрень, бессонница, повышение артериального давления, нарушения функции печени, желтуха, акне, алопеция, гирсутизм, крапивница, отек.

Степень выраженности этих эффектов при временном (то есть не более трех месяцев) применении прогестерона не установлена.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д.2а

Тел.: +375 17 242-00-29

e-mail: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

ГРП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Тел.: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz/>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Тел. (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

e-mail: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Высокие дозы прогестерона могут вызывать сонливость, тошноту, рвоту и головокружение.

Лечение

Антидот неизвестен. В случае передозировки показано проведение симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; гестагены; производные прегн-4-ена.

Код АТХ: G03DA04.

Механизм действия

Прогестерон является природным стероидом, который секретируется яичниками, плацентой и надпочечниками. При наличии достаточного количества эстрогена прогестерон трансформирует пролиферативный эндометрий в секреторный

эндометрий. Прогестерон необходим для подготовки эндометрия к имплантации эмбриона. После имплантации эмбриона прогестерон поддерживает беременность.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Пролютекс для поддержания лютеиновой фазы изучали в открытом контролируемом исследовании с участием 683 пациенток после переноса эмбрионов. В качестве препарата сравнения использовали вагинальный препарат прогестерона в дозе 90 мг/сутки. 29,2 % беременностей продолжались после 10 недель лечения препаратом Пролютекс 25 мг/сутки (95 % доверительный интервал: 24,2–34,2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После подкожного введения однократной дозы 25 мг препарата Пролютекс у здоровых женщин в постменопаузе среднее значение максимальной концентрации прогестерона (C_{max}) $50,7 \pm 16,3$ нг/мл было достигнуто через 1 час после введения. Последующее снижение концентрации прогестерона в плазме происходило в 2 фазы, через 12 часов после введения препарата средняя концентрация прогестерона составляла $6,6 \pm 1,6$ нг/мл. В диапазоне доз от 25 до 100 мг кинетика всасывания прогестерона характеризовалась линейной зависимостью от дозы.

Равновесные концентрации прогестерона в плазме крови были достигнуты после многократного подкожного введения препарата Пролютекс в дозе 25 мг/сутки в течение 2 дней. Минимальная концентрация прогестерона перед введением очередной дозы составляла $4,8 \pm 1,1$ нг/мл с AUC (площадь под кривой «концентрация-время») $346,9 \pm 41,9$ нг*ч/мл.

Распределение

У людей прогестерон на 96–99 % связан с сывороточными белками, такими как альбумин (50–54 %) или транскортин (43–48 %), остальная часть находится в плазме крови в несвязанном состоянии. Благодаря своей растворимости в жирах прогестерон попадает в клетки-мишени путем пассивной диффузии из кровотока.

Прогестерон проникает через плаценту и попадает в грудное молоко в небольших количествах.

Биотрансформация

Прогестерон метаболизируется, главным образом, в печени (посредством восстановления и гидроксилирования), преимущественно до прегнандиолов и прегнанононов. Далее происходит конъюгация с глюкуроновой и серной кислотами.

Элиминация

Выведение происходит, главным образом, в форме метаболитов (особенно прегнандиола), преимущественно, с мочой и в меньшей степени через кишечник. Метаболиты подвергаются кишечно-печеночной рециркуляции.

Период полувыведения ($t^{1/2}$) после однократного введения прогестерона в дозе 25 мг составляет 13 ± 7 часов.

5.3. Данные доклинической безопасности

Препарат Пролютекс вводился кроликам в дозе 6,7 мг/кг/день в течение 7 дней подряд подкожно или внутримышечно. После подкожного введения при местном осмотре, макроскопическом и гистопатологическом исследовании не наблюдалось никаких существенных эффектов, связанных с введением препарата Пролютекс.

У животных, которым внутримышечно вводили основу и прогестерон в течение 7 дней подряд, при местном осмотре были выявлены небольшие локальные реакции, такие как гематомы или покраснение и уплотнение мышцы. Более высокая частота возникновения отеков наблюдалась у животных, которым давали Пролютекс. Эти признаки коррелировали с локальным некрозом тканей и увеличением количества макрофагов в гистопатологических результатах. Внутримышечная инъекция Пролютекс была связана с появлением умеренного фиброза после 7-го дня наблюдения после прекращения лечения.

Тем не менее, ни одно из наблюдаемых гистологических изменений не было ярко выраженным или обширным.

В долгосрочном исследовании Пролютекс вводили в дозе 1 мг/кг/сутки подкожно или 4 мг/кг/сутки внутримышечно. Токсикологически значимых клинических симптомов зарегистрировано не было, а наблюдаемые незначительные симптомы обычно были схожи с симптомами, которые развивались при введении основы. Гистопатологическое исследование места инъекции через 28 дней лечения показало незначительные изменения, которые обычно были аналогичны наблюдаемым у животных при введении только основы. После наблюдения в период после лечения

(14 дней) не наблюдалось каких-либо изменений, которые могли бы быть связаны с инъекцией препарата Пролютекс.

В других доклинических исследованиях не было выявлено никаких других эффектов, кроме тех, которые можно объяснить известным гормональным профилем прогестерона. Однако важно помнить, что половые гормоны, такие как прогестерон, могут способствовать росту определенных гормонозависимых тканей и опухолей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гидроксипропилбетадекс

Динатрия гидрофосфат безводный

Натрия дигидрофосфат дигидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в картонной пачке) для защиты от света. Не хранить в холодильнике. Не замораживать. После вскрытия флакона раствор следует использовать немедленно. Остатки раствора следует утилизировать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,112 мл во флакон из бесцветного стекла типа I для парентеральных препаратов с резиновой пробкой и крышкой (тип флип оф).

По 1, 7 или 14 флаконов в картонном вкладыше вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ИБСА Институт Биокимик С.А., Швейцария

IBSA Institut Biochimique SA, Via Pian Scairolo 49, 6912 Pazzallo, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Анджелини Фарма Рус»

109028, г. Москва, Серебряническая наб., д. 29

Тел.: +7 (495) 933 3950

e-mail: complaints@angelini.ru

Республика Беларусь

УП «Новамедика»

223017, Минская область, Минский район, п. Гатово, ул. Металлургическая, 16а, ком. 3

Тел./факс: +375 29 305 09 00

e-mail: mikhail.shehukov@novamedika.com

Республика Казахстан

ТОО «BB Farm»

050063, г. Алматы, мкр. Аксай-4, дом 118а, БЦ Мегаполис, 6 этаж

Тел./факс: +7 (727) 3645045

e-mail: info@bbfarm.kz

Республика Армения

ООО «АН+ФАРМ»

г. Ереван, 4-й переулок улицы Ширак, 13

Тел./факс: +374 77 56 77 99

e-mail: Info@an+pharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000090)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 6 ноября 2020 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пролотекс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>.