

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пролютекс, 25 мг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: прогестерон.

Каждый мл раствора содержит 22,48 мг прогестерона.

Каждый флакон 1,112 мл содержит 25 мг прогестерона.

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).

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, тромбоз эмболические нарушения (тромбоз эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт);
- тромбоз флебит;
- внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе;
- диагностированные злокачественные новообразования молочной железы и/или половых органов;

123968

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдромы Дубина - 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 Пролутекс 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 Пролутекс следует немедленно прекратить:

- любые признаки венозных или артериальных тромбоэмболических 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 тромбоэмболических осложнений (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия 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 тромбозмболических 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 Пролутекс 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 Пролутекс 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 Пролутекс необходимо тщательное наблюдение за такими пациентками.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований клинического взаимодействия с препаратом Пролутекс не проводилось.

Прогестерон усиливает действие диуретиков, гипотензивных лекарственных средств, иммунодепрессантов и антикоагулянтов.

Одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4, например, противоэпилептическими препаратами (фенитоином, карбамазепином), рифампицином, фенилбутазоном, спиронолактоном, гризеофульвином, окскарбазепином, фенобарбиталом, примидоном, ритонавиром, топираматом и препаратами, содержащими *Hypericum perforatum* (зверобой продырявленный), сопровождается увеличением клиренса прогестерона и уменьшением его биодоступности.

Напротив, одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, эритромицином) может замедлять метаболизм прогестерона в печени и тем самым увеличивать его биодоступность.

Кетоконазол может увеличивать биодоступность прогестерона.

Прогестерон может повышать концентрацию кетоконазола.

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

Прогестерон может снизить эффективность бромкриптина.

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

Биодоступность прогестерона может быть снижена у курящих пациенток и при чрезмерном употреблении алкоголя.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Пролутекс 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 Пролутекс 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 Пролутекс противопоказан в период грудного вскармливания.

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

Во время лечения препаратом Пролутекс необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, так как прогестерон может вызвать сонливость и/или головокружение.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые развивались при применении препарата Пролутекс 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 Пролутекс 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 ($< 1/10\,000$).

Нарушения психики: редко: изменения настроения.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: вздутие живота, боль в животе, тошнота, рвота, запор.

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

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень часто: кровотечение из половых путей (14,2 %), спазмы мышц матки (12,4 %); часто: выделения из половых путей, вульвовагинальный зуд или вульвовагинит, чувствительность молочной железы, боль в молочной железе, синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ); редко: отек и увеличение молочной железы, боль в сосках.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто: реакции в месте введения, такие как боль (49,6%), раздражение (13,3%), зуд (12,1%) или припухлость (10,9%); часто: гематома в месте инъекций, уплотнение в месте инъекции, усталость; редко: гиперемия, 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, печеночная недостаточность, желтуха, акне, алоpecia, 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

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

e-mail: pharm@roszdravnadzor.ru

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

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: гестаген.

Код АТХ: G03DA04.

Механизм действия

Действующим веществом препарата Пролутекс является прогестерон, идентичный по составу естественному гормону желтого тела яичника. 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.

Фармакодинамические эффекты

Связываясь с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, проникает в ядро, где, активируя дезоксирибонуклеиновую кислоту, стимулирует синтез рибонуклеиновой кислоты. Способствует переходу слизистой оболочки матки из фазы пролиферации, вызываемой фолликулярным гормоном, в секреторную, а после оплодотворения создает необходимые условия для имплантации и развития оплодотворенной яйцеклетки. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб. Стимулирует развитие концевых элементов протоков молочных желез и индуцирует лактацию. Способствует развитию нормального эндометрия.

Стимулирует протеинлипазу, увеличивает запасы жира, повышает утилизацию глюкозы, увеличивая концентрацию базального и стимулированного инсулина, способствует накоплению в печени гликогена, повышает выработку альдостерона, в

малых дозах ускоряет, а в больших подавляет продукцию гонадотропных гормонов гипофиза. Уменьшает азотемию, увеличивает выведение азота почками.

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).

Дети

Пролютекс не показан детям до 18 лет.

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.

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 прегнаноолонов. 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.

Линейность/Нелинейность

В диапазоне доз от 25 до 100 мг кинетика всасывания прогестерона характеризовалась линейной зависимостью от дозы.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Препарат Пролутекс 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 Пролутекс.

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

Вода для инъекций

12 396 8

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 °C в защищенном от света месте. 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 вместе с листком-вкладышем 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

Инструкция по подкожному введению препарата

I) Подготовка

Тщательно вымойте руки.

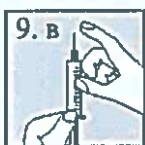
Разложите следующие предметы на чистой поверхности (они не входят в комплект упаковки препарата Пролютекс):

- 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

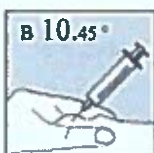


1. Снимите пластиковую крышку с флакона.

123968



II) Введение



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.

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.

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 Al Ponte 13, 6903 Lugano, Switzerland

Тел./ Факс: +41583601000

e-mail: info@ibsa.ch

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Анджелини Фарма Рус»

Россия, 123001, Москва, Трехпрудный пер., д.9, стр. 2

Тел.: +7 (495) 933 3950

Факс: +7 (495) 933 3951

e-mail: info@angelinipharma.com

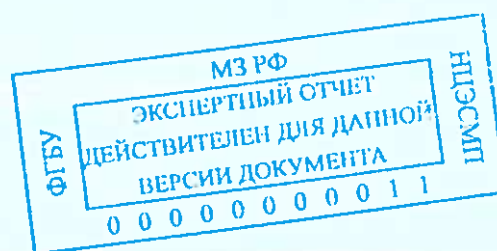
8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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



МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП- N (000090) - (РГ- RU) - 061120

УТВЕРЖДЕНО

Прошито, пронумеровано и скреплено
печатью 14 листа(ов).

Замахаева Анна Михайловна (подпись)
(ФИО)

Менеджер по регистрации (Должность)

М.П. «25» августа 2020 г.

