

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prolutex 25 mg solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial (1,119 ml) contiene 25 mg de progesterona (concentración teórica de 22,35 mg/ml).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prolutex está indicado en adultos para el soporte lúteo como parte de un programa de Tecnología de Reproducción Asistida (TRA) en mujeres infértiles, que no pueden utilizar o tolerar preparaciones vaginales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología y forma de administración.

4.2.1 Posología

Adultos

Una inyección diaria de 25 mg desde el día de extracción del ovocito, generalmente hasta las 12 semanas de embarazo confirmado.

Puesto que las indicaciones para Prolutex están restringidas a mujeres en edad fértil, las recomendaciones de dosis para niñas y mujeres de edad avanzada no son apropiadas.

Prolutex se administra mediante inyección subcutánea (25 mg) o intramuscular (25 mg).

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se han reunido datos clínicos en pacientes mayores de 65 años.

Alteración de la función renal y hepática

No hay experiencia con el uso de Prolutex en pacientes con alteración en la función renal o hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Prolutex en niñas (0 a 18 años).

No hay un uso importante de Prolutex en la población pediátrica o de edad avanzada en la indicación para el soporte lúteo como parte de un programa de Tecnología de Reproducción Asistida (TRA) en mujeres infértiles.

4.2.2 Forma de administración

El tratamiento con Prolutex debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Prolutex está diseñado para la administración por vía intramuscular y vía subcutánea.

Vía intramuscular

Seleccionar un área apropiada (cuádriceps femoral del muslo izquierdo o derecho). Limpiar con algodón el área propuesta, aplicar una inyección profunda (aguja en un ángulo de 90°). El producto debe inyectarse lentamente para minimizar el daño del tejido local.

Vía subcutánea

Seleccionar un área apropiada (frente del muslo, parte baja del abdomen), limpiar con algodón el área propuesta, pellizcar la piel unida firmemente e inserte la aguja en un ángulo de 45° a 90°. El producto deberá inyectarse lentamente para minimizar el daño del tejido local.

4.3 Contraindicaciones

Prolutex no debe utilizarse en individuos con cualquiera de los siguientes trastornos:

- hipersensibilidad a la progesterona o a cualquiera de los excipientes;
- sangrado vaginal no diagnosticado;
- aborto diferido o embarazo ectópico conocidos;
- disfunción o enfermedad hepática grave;
- cáncer de mama o cáncer del tracto genital conocido o bajo sospecha;
- tromboembolia arterial o venosa activa, o tromboflebitis grave o antecedentes de estos acontecimientos;
- porfiria;

algún antecedente de ictericia idiopática, prurito grave o penfigoide gestacional durante el embarazo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración de Prolutex debe interrumpirse si se sospecha de cualquiera de los siguientes trastornos: infarto de miocardio, trastornos cerebrovasculares, tromboembolia arterial o venosa, tromboflebitis o trombosis retinal.

Se debe tener cuidado en pacientes con alteración de la función hepática de leve a moderada.

Las pacientes con antecedentes de depresión necesitan un seguimiento cercano. Considere la interrupción si los síntomas empeoran.

Debido a que la progesterona puede causar algún grado de retención de líquidos, los trastornos que pueden verse afectados por este factor (p. ej., epilepsia, migraña, asma, alteración de la función cardíaca o renal) ser vigilados cuidadosamente.

Se ha observado una disminución en la sensibilidad a la insulina y por lo tanto, en la tolerancia a la glucosa en un pequeño número de pacientes con fármacos de la combinación estrógeno-progestágeno. Se desconoce el mecanismo de esta disminución. Por esta razón, los pacientes diabéticos deben observarse con atención mientras reciben tratamiento con progesterona (ver sección 4.5).

El uso de esteroides sexuales también puede incrementar el riesgo de lesiones vasculares retinales. Para prevenir estas últimas complicaciones, debe tenerse cuidado en usuarias >35 años, fumadoras, y en aquellas con factores de riesgo para la aterosclerosis. Debe finalizarse el uso en caso de acontecimientos isquémicos transitorios, aparición de cefaleas repentinas graves o alteraciones de la visión relacionadas con edema papilar o hemorragia retinal.

La interrupción súbita de la administración de progesterona puede causar un aumento en la ansiedad, el mal humor y aumenta el riesgo de tener crisis.

Antes de comenzar el tratamiento con Prolutex, la paciente y su pareja deben ser valorados por un médico en búsqueda de causas de complicaciones de esterilidad o embarazo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos conocidos por inducir el sistema del citocromo hepático P450-3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, griseofulvina, fenobarbital, fenitoína o raíz de San Juan (productos herbolarios que contienen *Hypericum perforatum*) podrían incrementar la tasa de eliminación y, por tanto, disminuir la biodisponibilidad de la progesterona.

En contraste, el ketoconazol y otros inhibidores del citocromo P450-3A4 pueden disminuir la tasa de eliminación y, por lo tanto, aumenta la biodisponibilidad de la progesterona.

Puesto que la progesterona puede afectar el control diabético, puede requerirse un ajuste en la dosis antidiabética (ver sección 4.4).

Los progestágenos pueden inhibir el metabolismo de la ciclosporina, ocasionando un aumento en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina y un riesgo de toxicidad.

El efecto de productos inyectables concomitantes en la exposición de la progesterona proveniente de Prolutex no ha sido valorado. No se recomienda el uso concomitante con otros fármacos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

Prolutex está indicado para el soporte lúteo como parte de un programa de Tecnología de Reproducción Asistida (TRA) en mujeres infértiles.

Existen datos limitados e inconclusos sobre el riesgo de anomalías congénitas, incluidas anomalías genitales en niños o niñas, después la exposición intrauterina durante el embarazo. Las tasas de anomalías congénitas, abortos espontáneos y embarazos ectópicos observados durante el ensayo clínico fueron comparables con la tasa de acontecimientos descrita en la población general, aunque la exposición total sea demasiado baja para sacar conclusiones.

4.6.2 Lactancia

La progesterona se excreta en la leche humana y Prolutex no debe ser utilizado durante la lactancia.

4.6.3 Fertilidad

Prolutex se utiliza en el tratamiento de algunas formas de infertilidad (ver sección 4.1 para más detalles).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Prolutex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. La progesterona puede causar adormecimiento y/o mareos; por lo tanto, se debe tener precaución en los conductores y las personas que manejan maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia durante el tratamiento con Prolutex durante el ensayo clínico son las reacciones en el lugar de administración y los trastornos de la mama y vulvovaginales.

La tabla a continuación muestra las principales reacciones adversas en las mujeres tratadas con Prolutex en el ensayo clínico fundamental. Los datos se expresan mediante el sistema de clasificación de órganos MedDRA (SCO) y la frecuencia.

<i>Sistema de Clasificación de órganos MedDRA (SCO)</i>	<i>Muy frecuentes ($\geq 1/10$)</i>	<i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i>	<i>Poco frecuentes ($1/1.000$ a $< 1/100$)</i>
Trastornos psiquiátricos			Alteración del humor
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Mareos, somnolencia
Trastornos gastrointestinales		Distensión abdominal Dolor abdominal Náuseas Vómitos Estreñimiento	Alteraciones gastrointestinales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito Erupción
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Espasmo uterino Hemorragia vaginal	Dolor mamario a la palpación Dolor de mama Secreción vaginal Prurito vulvovaginal Molestias vulvovaginales Inflamación vulvovaginal Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)	Trastornos de la mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de administración*	Hematoma en el lugar de inyección Induración en el lugar de inyección Fatiga	Sensación de calor Malestar general Dolor

*Reacciones en el lugar de administración, como irritación, dolor, prurito e hinchazón.

Efectos de la clasificación

Los siguientes trastornos, aunque no se informaron por parte de los pacientes en los estudios clínicos que utilizaron Prolutex, se han descrito con otros fármacos en esta clasificación de medicamentos.

Sistema de Clasificación de órganos MedDRA (SCO)	
Trastornos psiquiátricos	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Insomnio
Trastornos hepatobiliares	Ictericia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales Síndrome pseudopremenstrual
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, acné, hirsutismo, alopecia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Aumento de peso Reacciones anafilactoides

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

Las dosis altas de progesterona pueden causar adormecimiento.

El tratamiento de la sobredosis consiste en la interrupción de Prolutex junto con la instauración de la atención sintomática y de apoyo adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital; progestágenos; derivados del (4)-pregneno, código ATC: G03DA04.

La progesterona es un esteroide natural secretado por el ovario, la placenta y las glándulas suprarrenales. En presencia del estrógeno adecuado, la progesterona transforma un endometrio proliferativo en un endometrio secretor. La progesterona es necesaria para aumentar la receptividad endometrial para la implantación de un embrión. Una vez que se implanta un embrión, la progesterona actúa para mantener el embarazo.

Eficacia clínica y seguridad

Las tasas de embarazo en curso después de 10 semanas de soporte lúteo con Prolutex en dosis de 25 mg/día (N = 318) en pacientes que se sometieron a una transferencia embrionaria en un ensayo clínico de fase III fueron del 29,25% (IC del 95%: 24,25 - 34,25).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha anulado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Prolutex en todos los subgrupos de la población pediátrica en las indicaciones concedidas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Absorción

Las concentraciones séricas de progesterona aumentaron después de la administración subcutánea (s.c.) de 25 mg de Prolutex en 12 mujeres posmenopáusicas sanas. Una hora después de la administración de una dosis s.c. única, la media de la $C_{máx}$ fue de $50,7 \pm 16,3$ ng/mL. La concentración sérica de progesterona disminuyó siguiendo un decaimiento monoexponencial, y doce horas después de la administración la concentración media fue de $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. La concentración sérica mínima, $1,4 \pm 0,5$ ng/ml, se alcanzó a las 96 horas. El análisis farmacocinético demostró la linealidad de las tres dosis s.c. evaluadas (25 mg, 50 mg y 100 mg).

Después de una administración múltiple de 25 mg/día por vía subcutánea, las concentraciones en el estado estacionario se alcanzaron en un plazo de aproximadamente 2 días de tratamiento con Prolutex. Se observaron valores mínimos de $4,8 \pm 1,1$ ng/ml con ABC de $346,9 \pm 41,9$ ng*h/ml en el día 11.

5.2.2 Distribución

En humanos, el 96%-99% de la progesterona está unida a las proteínas séricas como albúmina (50%-54%) o transcortina (43%-48%), y el resto está libre en el plasma. Debido a su liposolubilidad, la progesterona viaja desde el torrente sanguíneo a sus células diana mediante difusión pasiva.

5.2.3 Metabolismo o Biotransformación

La progesterona se metaboliza principalmente en el hígado a pregnanedioles y pregnanolonas. Los pregnanedioles y las pregnanolonas se conjugan en el hígado a glucurónido y metabolitos de sulfato. Los metabolitos de la progesterona que se excretan en la bilis pueden desconjugarse y metabolizarse aún más en el intestino mediante reducción, deshidroxilación y epimerización.

5.2.4 Eliminación

La progesterona se elimina por vía renal y biliar.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se trató a conejos con 6,7 mg/kg por día de Prolutex durante hasta 7 días consecutivos mediante inyección s.c. e i.m. En la exploración local, macroscópica e histopatológica no se observaron efectos relevantes atribuidos al tratamiento con Prolutex por vía s.c.

En las exploraciones locales, los animales a los que se les administró el vehículo y la progesterona por vía i.m. durante 7 días tuvieron una leve reacción local, como hematoma o induración enrojecida del músculo. Se observó una incidencia más alta de edema en animales a los que se les administró Prolutex. Estos signos se correlacionaron con una necrosis tisular local y una respuesta de los macrófagos en una exploración histopatológica. La fibrosis moderada se asoció a la administración intramuscular de Prolutex después del periodo de observación de siete días después del tratamiento. Sin embargo, ninguno de los cambios histológicos observados fue marcado o extenso.

Se realizó un estudio más prolongado con la administración de Prolutex en dosis de 1 mg/kg por día por vía s.c. o en dosis de 4 mg/kg por día por vía i.m. No se registraron signos clínicos toxicológicamente importantes y los signos leves fueron generalmente similares a los de aquellos que recibieron el vehículo. La exploración histopatológica de los lugares de inyección después de 28 días de tratamiento identificó cambios leves en aquellos animales que recibieron vehículo. Después del periodo de observación postratamiento (14 días) no hubo cambios asociados a la inyección de Prolutex.

Otros estudios preclínicos no han revelado otros efectos distintos a los que pudieron explicarse con base al perfil hormonal conocido de progesterona. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales como la progesterona pueden favorecer el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

5.3.1 Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

El principio activo progesterona muestra un riesgo ambiental para el medio acuático, especialmente para los peces.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidroxipropilbetadex,
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

El medicamento debe utilizarse inmediatamente después de la primera apertura. Cualquier solución sobrante debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No refrigerar o congelar.
Conservar en vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I incoloro provisto de un tapón de goma de bromobutilo, cierre de aluminio y cápsula "flip off". Cada envase contiene 1, 7 ó 14 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución es para un solo uso.
Sólo un profesional sanitario debe realizar todas las inyecciones por vía intramuscular.
La solución no debe administrarse si contiene partículas o está decolorada.

Cualquier producto o material de desecho no utilizado debe desecharse de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.108

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2016.
La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>