

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prolutex 25 mg solución inyectable en jeringa precargada.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada (1,112 ml) contiene 25 mg de progesterona (22,48 mg/ml).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente e incolora, esencialmente libre de partículas visibles.

La solución tiene una osmolalidad de alrededor de 250 mOsmol/Kg y un pH entre 5 y 8.

### 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

##### *Adultos*

Una inyección diaria de 25 mg desde el día de la extracción de los ovocitos, hasta, generalmente, 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) por la propia paciente siguiendo las instrucciones dadas o por el profesional sanitario o el médico.

##### 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.

### Forma de administración

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

Prolutex está diseñado para la administración por vía subcutánea.

Seleccionar un área apropiada (parte anterior del muslo, parte inferior del abdomen), limpiar con algodón el área propuesta, pellizcar la piel firmemente e insertar la aguja en un ángulo de 45° a 90°. El producto debe inyectarse lentamente para minimizar el daño tisular local.

Cada jeringa precargada está diseñada para inyección de un sólo uso.

### **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 listados en la sección 6.1;
- 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, 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 recomienda precaución en pacientes con alteración de la función hepática de leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave se puede producir una acumulación de ciclodextrinas.

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

Debido a que la progesterona puede causar cierto 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) deben 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 que tomaban fármacos combinados de estrógenos y progestágenos. Se desconoce el mecanismo de esta disminución. Por esta razón, las pacientes diabéticas 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, en 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, mal humor y mayor sensibilidad a las convulsiones.

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **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 a base de plantas 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 sobre la exposición de la progesterona de Prolutex no ha sido valorado. No se recomienda el uso concomitante con otros fármacos.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Fertilidad

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

##### 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.

## Lactancia

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

### 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 notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Prolutex durante el ensayo clínico fueron las reacciones en el lugar de administración y los trastornos de la mama y vulvovaginales.

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

<i>Sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SCO)</i>	<i>Muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>)</i>	<i>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</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	Reacciones en el lugar de administración*	Hematoma en el lugar de inyección Induración en el lugar de	Sensación de calor Malestar general Dolor

lugar de administración		inyección Fatiga	
-------------------------	--	---------------------	--

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

### **Efectos de clase**

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 de esta clase de medicamentos.

<b>Sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SCO)</b>	
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](http://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 eximido de 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**

### 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  $C_{\text{máx}}$  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 AUC de  $346,9 \pm 41,9$  ng\*h/ml en el día 11.

### Distribución

En humanos, el 96%-99% de la progesterona está unida a 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.

### Biotransformación

La progesterona se metaboliza principalmente en el hígado en forma de 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.

### 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 un máximo de 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 tras el tratamiento. Sin embargo, ninguno de los cambios histológicos observados fue marcado o extenso.

Se realizó un estudio a más largo plazo 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 que, en general, eran similares a los de los animales que recibieron el 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 en 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.

#### 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  
Fosfato disódico  
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato  
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.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No refrigerar o congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa de vidrio incoloro siliconado provista de una aguja de acero inoxidable encajada, cerrada en un extremo por un protector de aguja y en el otro extremo por un tapón de émbolo de bromobutilo siliconado. Cada caja de cartón contiene 7 ó 14 jeringas precargadas.

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.

La solución no debe administrarse si contiene partículas o está decolorada.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse 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**

89065

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

Octubre 2023

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2023

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