

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Progedex 25 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche (1,112 ml) enthält 25 mg Progesteron (theoretische Konzentration 22,48 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Therapeutische Anwendungsgebiete

Progedex ist zur Unterstützung der Lutealphase im Rahmen eines Behandlungsprogramms zur assistierten Reproduktion (ART) bei infertilen erwachsenen Frauen indiziert, die vaginalpräparate nicht anwenden können oder nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Einmal tägliche Injektion von 25 mg ab dem Tag der Eizellgewinnung, in der Regel bis zur 12. Wochen einer bestätigten Schwangerschaft.

Da Progedex nur bei Frauen im gebärfähigen Alter indiziert ist, sind Dosierungsempfehlungen für Kinder und ältere Menschen nicht sinnvoll.

Progedex wird subkutan (25 mg) von der Patientin selbst nach Anweisung oder intramuskulär (25 mg) durch einen Arzt verabreicht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Progedex bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion vor.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Progedex bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es gibt keine sinnvolle Anwendung von Progedex für die genannte Indikation (Unterstützung der Lutealphase im Rahmen eines Behandlungsprogramms zur assistierten Reproduktion (ART) bei infertilen Frauen) bei Kindern und Jugendlichen oder bei älteren Patienten.

Art der Anwendung

Die Behandlung mit Progedex sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Progedex ist zur intramuskulären oder subkutanen Verabreichung bestimmt.

Intramuskuläre Verabreichung

Wählen Sie eine geeignete Injektionsstelle (Quadriceps femoralis des rechten oder linken Oberschenkels). Reinigen Sie die gewählte Stelle und führen Sie eine tiefe Injektion durch (Nadel in einem Winkel von 90° einstechen). Das Produkt sollte langsam injiziert werden, um lokale Gewebeschäden zu minimieren.

Subkutane Verabreichung

Wählen Sie eine geeignete Injektionsstelle (Oberschenkelvorderseite, unteres Abdomen). Reinigen Sie die gewählte Stelle, drücken Sie die Haut fest zusammen und führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45° bis 90° ein. Das Produkt sollte langsam injiziert werden, um lokale Gewebeschäden zu minimieren.

4.3 Gegenanzeigen

Progedex darf nicht bei Personen mit einer der folgenden Erkrankungen angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen Progesteron oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Bekannte verhaltene Fehlgeburt oder ektope Schwangerschaft
- Schwere Leberfunktionsstörung oder -krankheit
- Bekannter oder vermuteter Brustkrebs oder Krebs der Organe des Genitaltraktes
- Aktive arterielle oder venöse Thromboembolien oder schwere Thrombophlebitis oder ein derartiges Ereignis in der Anamnese
- Porphyrie
- Idiopathische Gelbsucht, schwerer Juckreiz oder Pemphigoid gestationis während einer früheren Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Progedex sollte abgesetzt werden, wenn eine der folgenden Erkrankungen vermutet wird: Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung, arterielle oder venöse Thromboembolie, Thrombophlebitis oder Retinathrombose.

Vorsicht ist bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung geboten.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da sich möglicherweise Cyclodextrine ansammeln.

Patientinnen mit Depressionen in der Anamnese müssen engmaschig überwacht werden. Ziehen Sie ein Absetzen in Betracht, wenn die Symptome sich verschlimmern.

Da Progesteron ein gewisses Maß an Flüssigkeitsretention verursachen kann, erfordern Erkrankungen, die durch diesen Faktor beeinflusst werden können (z. B. Epilepsie, Migräne, Asthma, Herz- oder Nierenfunktionsstörungen) eine sorgfältige Überwachung.

Bei einigen wenigen Patientinnen wurde unter einer Behandlung mit Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten eine Abnahme der Insulinempfindlichkeit und dadurch auch der Glucosetoleranz beobachtet. Der Mechanismus dieser Abnahme ist nicht bekannt. Aus diesem Grund sollten Diabetikerinnen während einer Progesteron-Therapie sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Sexualsteroiden kann außerdem das Risiko retinaler Gefäßveränderungen erhöhen. Um derartige Komplikationen zu vermeiden, ist bei Anwenderinnen der Altersgruppe von > 35 Jahren, bei Raucherinnen und bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Atherosklerose Vorsicht geboten. Im Falle transitorischer ischämischer Ereignisse, plötzlich auftretender starker Kopfschmerzen oder Sehbehinderungen im Zusammenhang mit Papillenödemem oder Netzhautblutungen ist die Behandlung zu beenden.

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

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das hepatische Cytochrom-P450-3A4-System induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Griseofulvin, Phenobarbital, Phenytoin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*-haltige pflanzliche Produkte) können die Eliminationsrate von Progesteron steigern und dadurch dessen Bioverfügbarkeit reduzieren.

Im Gegensatz dazu können Ketoconazol und andere Inhibitoren des Cytochrom P450- Enzyms 3A4 die Eliminationsrate verringern und damit die Bioverfügbarkeit von Progesteron erhöhen.

Da Progesteron die Diabeteseinstellung beeinflussen kann, ist ggfs. eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Wirkung von injizierbaren Begleitpräparaten auf die Exposition gegenüber Progesteron aus Progedex wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Progedex wird zur Behandlung bestimmter Formen der Unfruchtbarkeit eingesetzt (ausführliche Informationen siehe Abschnitt 4.1).

Schwangerschaft

Progedex ist indiziert zur Unterstützung der Lutealphase im Rahmen eines Behandlungsprogramms zur assistierten Reproduktion (ART) bei infertilen Frauen.

Es liegen begrenzte und uneindeutige Daten zum Risiko angeborener Anomalien, einschließlich genitaler Fehlbildungen, bei männlichen oder weiblichen Säuglingen vor, die während der Schwangerschaft einer intrauterinen Exposition ausgesetzt waren. Die während der klinischen Studie beobachteten Raten angeborener Anomalien, spontaner Fehlgeburten und ektopter Schwangerschaften waren vergleichbar mit den Angaben zur Ereignisrate in der Allgemeinbevölkerung. Allerdings war die Gesamtexposition zu gering, um beweiskräftig zu sein.

Stillzeit

Progesteron wird in die Muttermilch ausgeschieden. Progedex sollte daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Progedex hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Progesteron kann Benommenheit und/oder Schwindel verursachen; daher ist bei aktiver Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Progedex im Rahmen der klinischen Studie waren Beschwerden am Verabreichungsort sowie Erkrankungen der Brustdrüse und vulvovaginale Erkrankungen.

Die folgende Tabelle zeigt die wichtigsten Nebenwirkungen bei Frauen, die in der zulassungsrelevanten klinischen Studie mit Progedex behandelt wurden. Die Daten sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet.

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Sehr häufig</u> <u>(≥ 1/10)</u>	<u>Häufig</u> <u>(≥ 1/100 bis < 1/10)</u>	<u>Selten</u> <u>(≥ 1/1000 bis</u> <u>< 1/100)</u>
Psychiatrische Erkrankungen			Veränderung der Stimmungslage
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel, Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Blähungen, Bauchschmerzen Übelkeit Erbrechen Verstopfung	Magen-Darm-Störungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus Ausschlag
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gebärmutter- spasmen Vaginalblutungen	Brustspannen Brustschmerzen Vaginaler Ausfluss Vulvovaginaler Juckreiz Vulvovaginale Beschwerden Vulvovaginale Entzündung Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)	Erkrankungen der Brustdrüse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle*	Hämatom an der Injektionsstelle Verhärtung an der Injektionsstelle Müdigkeit	Hitzegefühl, Allgemeines Krankheitsgefühl Schmerz

*Reaktionen am Verabreichungsort wie Reizung, Schmerzen, Juckreiz und Schwellungen.

Wirkungen der Arzneimittelklasse

Die folgenden Erkrankungen wurden zwar nicht von Patientinnen in klinischen Studien mit Progedex gemeldet, aber unter der Behandlung mit anderen Arzneimitteln derselben Arzneimittelklasse beschrieben.

Systemorganklasse	
Psychiatrische Erkrankungen	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaflosigkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelbsucht
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Menstruationsstörungen PMS-artige Beschwerden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Akne, Hirsutismus, Alopezie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gewichtszunahme Anaphylaktoide Reaktionen
--	--

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Hohe Dosen von Progesteron können Benommenheit verursachen.

Die Behandlung einer Überdosierung besteht im Absetzen von Progedex und der gleichzeitigen Einleitung geeigneter symptomatischer und unterstützender Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Gestagene; Pregnen-(4)-Derivate, ATC-Code: G03DA04.

Progesteron ist ein natürlich vorkommendes Steroid, das durch die Eierstöcke, 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 erhöhen. Nach der Implantation eines Embryos hält Progesteron die Schwangerschaft aufrecht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Anteil der Patientinnen mit Embryo-Transfer in der klinischen Phase-III-Studie, bei denen die Schwangerschaft nach 10-wöchiger Unterstützung der Lutealphase mittels Progedex 25 mg/die (n = 318) andauerte, betrug 29,25 % (95%-KI: 24,25–34,25).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Progedex eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner (s.c.) Verabreichung von 25 mg Progedex an 12 gesunde postmenopausale Frauen stieg die Serumkonzentration von Progesteron an. Eine Stunde nach der subkutanen Verabreichung einer einzelnen Dosis betrug die mittlere C_{\max} $50,7 \pm 16,3$ ng/ml. Der Rückgang des Progesteron-Serumspiegels folgte einer monoexponentiellen Kurve, und zwölf Stunden nach der Verabreichung betrug die mittlere Konzentration $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. Die minimale Serumkonzentration von $1,4 \pm 0,5$ ng/ml wurde nach 96 Stunden erreicht. Die Analyse der pharmakokinetischen Daten ergab Linearität für die drei getesteten subkutanen Dosen (25 mg, 50 mg und 100 mg).

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Progedex 25 mg/Tag wurden innerhalb von ca. 2 Behandlungstagen Steady-State-Plasmaspiegel erreicht. An Tag 11 wurden Talwerte von $4,8 \pm 1,1$ ng/ml bei AUCs von $346,9 \pm 41,9$ ng*hr/ml gemessen.

Verteilung

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

Biotransformation

Progesteron wird hauptsächlich in der Leber und überwiegend zu Pregnandiolen und Pregnanolonen metabolisiert. Die genannten Abbauprodukte werden in der Leber zu Glukuronid- und Sulfatmetaboliten konjugiert. Progesteronmetabolite, die in die Galle ausgeschieden werden, können dekonjugiert und durch Reduktion, Dehydroxylierung und Epimerisierung im Darm weiter abgebaut werden.

Elimination

Progesteron wird mit dem Urin und der Galle ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kaninchen erhielten bis zu 7 Tage in Folge Progedex $6,7$ 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 Progedex zurückzuführenden Wirkungen.

Bei Tieren, denen an 7 Tagen in Folge die Trägersubstanz und Progesteron intramuskulär verabreicht wurde, ergab die lokale Untersuchung leichte lokale Reaktionen wie Hämatome oder eine gerötete Verhärtung in der Muskulatur. Ödeme wurden bei Tieren, die Progedex erhielten, häufiger beobachtet. Diese Zeichen korrelierten mit dem Auftreten lokaler Gewebenekrosen und einer Zunahme der Makrophagen im histopathologischen Befund. Die intramuskuläre Injektion von Progedex war 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 Progedex in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag subkutan 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 denen unter der Trägersubstanz vergleichbar. Die histopathologische Untersuchung der Injektionsstelle nach 28-tägiger Behandlung ergab geringfügige Veränderungen, die im Allgemeinen denen bei den Tieren ähnelten, die die Trägersubstanz erhielten. Nach dem an die Behandlung anschließenden Beobachtungszeitraum (14 Tage) traten keine Veränderungen auf, die als Folge der Injektion von Progedex interpretiert wurden.

Andere präklinische Studien haben keine anderen Effekte als die auf Grundlage des bekannten Hormonprofils von Progesteron zu erklärenden offenbart. Es sollte jedoch beachtet werden, dass Sexualhormone wie Progesteron das Wachstum von bestimmten hormonabhängigen Geweben und Tumoren fördern können.

Der Wirkstoff Progesteron zeigt ein Umweltrisiko für die aquatische Umwelt vor allem für Fische.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex,
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Das Arzneimittel muss sofort nach dem Anbruch verabreicht werden. Nicht verwendeter Inhalt ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farbloses Typ-I-Glas mit einem Bromobutylgummistopfen und einem Aluminiumsiegel und „Flip-off“-Verschluss. Jede Packung enthält 1, 7 oder 14 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung ist nur zur einmaligen Verwendung.

Intramuskuläre Injektionen müssen durch medizinisches Fachpersonal verabreicht werden.

Die Lösung darf nicht verabreicht werden, wenn sie Partikel enthält oder verfärbt ist.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-31810

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.02.2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig