

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inprosub 25 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon (1,112 ml) bevat 25 mg progesteron (theoretische concentratie 22,48 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
Heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inprosub is geïndiceerd bij volwassenen voor luteale ondersteuning als onderdeel van een ‘Assisted Reproductive Technology (ART)’ behandelingsprogramma bij onvruchtbare vrouwen die niet in staat zijn vaginale preparaten te gebruiken of te verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Eenmaal daagse injectie van 25 mg vanaf de dag van het oogsten van de oöcyt meestal tot 12 weken van bevestigde zwangerschap.

Omdat de indicaties voor Inprosub beperkt zijn tot vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zijn doseringsaanbevelingen voor kinderen en ouderen niet van toepassing.

Inprosub wordt subcutaan (25 mg) toegediend door de patiënte zelf na instructie of intramusculair (25 mg) door de arts.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er zijn geen klinische gegevens verzameld bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van Inprosub bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Inprosub bij kinderen (0 tot 18 jaar) zijn niet vastgesteld.

Er is geen relevante toepassing van Inprosub bij pediatrische patiënten of bij ouderen voor de indicatie voor luteale ondersteuning als onderdeel van een ‘Assisted Reproductive Technology (ART)’ behandelingsprogramma bij onvruchtbare vrouwen.

Wijze van toediening

Behandeling met Inprosub moet worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van vruchtbaarheidsproblemen.

Inprosub is bedoeld voor intramusculaire of subcutane toediening.

Intramusculaire toediening

Kies een juiste plek (femorale quadriceps van de rechter of linker dij). Veeg de gekozen plek schoon, maak een diepe injectie (naald onder een hoek van 90°). Het product moet langzaam geïnjecteerd worden om plaatselijke weefselschade tot een minimum te beperken.

Onderhuidse toediening

Kies een juiste plek (voorkant van dij, onderbuik), veeg de gekozen plek schoon, knijp de huid stevig samen en breng de naald in onder een hoek van 45° tot 90°. Het product moet langzaam geïnjecteerd worden om plaatselijke weefselschade tot een minimum te beperken.

4.3 Contra-indicaties

Inprosub mag niet gebruikt worden bij personen met een van de volgende aandoeningen:

- Overgevoeligheid voor progesteron of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Niet gediagnosticeerde vaginale bloeding.
- Bekende gemiste miskraam of buitenbaarmoederlijke zwangerschap.
- Ernstige leverfunctiestoornis of ziekte.
- Bekende of vermoede borstkanker of kanker van de geslachtsorganen.
- Actieve arteriële of veneuze trombo-embolie of ernstige tromboflebitis of een voorgeschiedenis van deze gebeurtenissen.
- Porfyrie.
- Een voorgeschiedenis van idiopathische geelzucht, ernstige jeuk of Pemphigoid Gestationis tijdens de zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Inprosub moet worden gestopt als een van de volgende aandoeningen wordt vermoed: myocard infarct, cerebrovasculaire stoornissen, arteriële of veneuze trombo-embolie, tromboflebitis of retinale trombose.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen, omdat accumulatie van cyclodextrines kan optreden.

Patiënten met een voorgeschiedenis van depressie moeten zorgvuldig worden gevolgd. Overweeg stopzetting van de behandeling als de symptomen verergeren.

Omdat progesteron een zekere mate van vochtretentie kan veroorzaken, vereisen aandoeningen die hierdoor kunnen worden beïnvloed (bijv. epilepsie, migraine, astma, hart- of nierfunctiestoornis) zorgvuldige observatie.

Een afname in insulinegevoeligheid en daardoor in glucosetolerantie werd waargenomen bij een klein aantal patiënten die oestrogeen-progestageen combinatie geneesmiddelen nemen. Het mechanisme van deze afname is niet bekend. Om deze reden, moeten diabetespatiënten nauwkeurig worden geobserveerd tijdens de progesterontherapie (zie rubriek 4.5).

Gebruik van geslachtshormonen kan ook het risico op retinale vasculaire laesies verhogen. Om deze laatste complicaties te voorkomen, is voorzichtigheid geboden bij gebruikers ouder dan 35 jaar, bij rokers, en bij personen met risicofactoren voor atherosclerose. Het gebruik moet in geval van voorbijgaande ischemische gebeurtenissen, optreden van plotselinge ernstige hoofdpijnen of gezichtsbeperkingen gerelateerd aan papillair oedeem of retinale bloedingen worden beëindigd.

Abrupte stopzetting van progesteron dosering kan verhoogde angst, humeurigheid en verhoogde gevoeligheid voor epileptische aanvallen veroorzaken.

Voordat behandeling met Inprosub wordt gestart, moet de patiënt en haar partner worden onderzocht door een arts op oorzaken van onvruchtbaarheid of zwangerschapscomplicaties.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het cytochroom-P450-3A4-systeem in de lever induceren (bijv. rifampicine, carbamazepine, griseofulvine, fenobarbital, fenytoïne of sint janskruid (*Hypericum perforatum* dat plantaardige producten bevat) kunnen de eliminatiesnelheid verhogen en daardoor de biologische beschikbaarheid van progesteron verlagen.

Ketoconazol en andere remmers van cytochroom P450-3A4 kunnen daarentegen de eliminatiesnelheid verlagen en daardoor de biologische beschikbaarheid van progesteron verhogen.

Omdat progesteron de diabetische controle kan beïnvloeden, kan een aanpassing van de anti-diabetische dosering nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Progestagenen kunnen het cyclosporinemetabolisme inhiberen wat leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van cyclosporine en een risico op toxiciteit.

Het effect van gelijktijdige injecteerbare producten op de blootstelling van progesteron uit Inprosub is niet vastgesteld. Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Inprosub wordt gebruikt voor de behandeling van sommige vormen van onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1 voor meer informatie).

Zwangerschap

Inprosub is geïndiceerd voor luteale ondersteuning als onderdeel van een ‘Assisted Reproductive Technology (ART)’-behandelingsprogramma bij onvruchtbare vrouwen.

Er zijn beperkte en niet overtuigende gegevens over het risico van aangeboren afwijkingen, met inbegrip van genitale afwijkingen bij mannelijke of vrouwelijke zuigelingen, na intra-uteriene blootstelling tijdens de zwangerschap. De aantallen aangeboren afwijkingen, spontane abortus en buitenbaarmoederlijke zwangerschappen waargenomen tijdens klinisch onderzoek waren vergelijkbaar met de incidentie beschreven in de algemene populatie hoewel de totale blootstelling te laag is om conclusies te kunnen trekken.

Borstvoeding

Progesteron wordt uitgescheiden in de moedermelk en Inprosub mag niet worden gebruikt tijdens borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Inprosub heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Progesteron kan slaperigheid en/of duizeligheid veroorzaken; daarom is voorzichtigheid geboden bij bestuurders en bij degenen die machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende gerapporteerde bijwerkingen tijdens behandeling met Inprosub tijdens klinische studies zijn toedieningsplaatsreacties, borst- en vulva-vaginale aandoeningen. De onderstaande tabel toont de belangrijkste bijwerkingen bij vrouwen die behandeld werden met Inprosub in de belangrijkste klinische studie. De gegevens worden uitgedrukt per systeem/orgaanklasse (MeDRA) en frequentie.

Systeem/orgaanklasse (MeDRA)	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)
Psychische stoornissen			Veranderde stemming
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid, Slaperigheid
Maagdarmstelselaandoeningen		Opgezette buik Buikpijn Misselijkheid Overgeven Obstipatie	Maagdarmstelsel stoornissen
Huid- en onderhuidaandoeningen			Jeuk Huiduitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Baarmoeder spasme Vaginale bloeding	Gevoelige borsten Pijnlijke borsten Vaginale afscheiding Vulva-vaginale jeuk Vulva-vaginale ongemak Vulva-vaginale ontsteking OHSS	Borst aandoeningen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Toedieningsplaatsreacties*	Hematoom op de injectieplaats Verharding op de	Het warm hebben Onbehaaglijkheid

		injectieplaats Moeheid	d Pijn
--	--	---------------------------	-----------

* Toedieningsplaatsreacties zoals irritatie, pijn, jeuk en zwelling.

Klasse effecten

De volgende aandoeningen, hoewel niet gemeld door patiënten in klinische studies met Inprosub, zijn beschreven met andere stoffen in deze klasse van geneesmiddelen.

Stysteem/orgaanklasse (MeDRA)	
Psychische stoornissen	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Slapeloosheid
Lever- en galaandoeningen	Geelzucht
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Menstruatiestoornissen Premenstrueel-achtig syndroom
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria, acne, hirsutisme, alopecia
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gewichtstoename Anafylactoïde reacties

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Hoge doses progesteron kunnen slaperigheid veroorzaken.

Behandeling van overdosering bestaat uit het stopzetten van Inprosub samen met het starten van de passende symptomatische en ondersteunende zorg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel; Progestagenen; Pregnen-(4) derivaten, ATC code: G03DA04

Progesteron is een natuurlijk voorkomende steroïde dat wordt uitgescheiden door het ovarium, de placenta en de bijnieren. In de aanwezigheid van voldoende oestrogeen, transformeert progesteron een proliferatief endometrium tot een secretorisch endometrium. Progesteron is noodzakelijk om de ontvankelijkheid van het endometrium te verhogen voor implantatie van een embryo. Zodra een embryo wordt geïmplant, werkt progesteron om de zwangerschap te handhaven.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In de fase III klinische studie had 29,25% (95% CI: 24,25 tot 34,25) van de patiënten, die een embryo transfer hadden, een doorgaande zwangerschap na 10 weken luteale ondersteuning met Inprosub 25 mg/dag (n = 318).

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Inprosub in alle subgroepen van pediatrie patiënten bij de toegekende indicaties.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De serumconcentraties van progesteron namen toe na subcutane (s.c.) toediening van 25 mg Inprosub aan 12 gezonde post-menopauzale vrouwen. Eén uur na toediening van een enkele dosis s.c. was de gemiddelde C_{max} $50,7 \pm 16,3$ ng/ml. De serumconcentratie van progesteron daalde volgens een mono-exponentieel verval en 12 uur na toediening was de gemiddelde concentratie $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. De minimum serumconcentratie, $1,4 \pm 0,5$ ng/ml, werd bereikt op het tijdstip van 96-uur. Farmacokinetische analyse toonde lineariteit van de drie geteste s.c. doses (25 mg, 50 mg en 100 mg) aan.

Na meervoudige dosering van 25 mg /dag via subcutane toediening, werd de steady state concentratie bereikt binnen ongeveer 2 dagen behandeling met Inprosub. Dalwaarden van $4,8 \pm 1,1$ ng/ml werden waargenomen met een AUC van $346,9 \pm 41,9$ ng*uur/ml op dag 11.

Distributie

In mensen wordt 96-99% van progesteron gebonden aan serum eiwitten zoals albumine (50-54%) of transcortine (43-48%) en de rest bevindt zich vrij in het plasma. Vanwege de vetoplosbaarheid gaat progesteron van het bloed naar de doelcellen door middel van passieve diffusie.

Biotransformatie

Progesteron wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever tot met name pregnaandiolen en pregnanolonen. Pregnaandiolen en pregnanolonen worden in de lever geconjugeerd tot glucuronide en sulfaat metabolieten. Progesteronmetabolieten die worden uitgescheiden via de gal kunnen worden gedeconjugeerd en verder worden gemetaboliseerd in de darmen door reductie, dehydroxylatie en epimerisatie.

Eliminatie

Progesteron ondergaat eliminatie via de nieren en de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Konijnen werden behandeld met 6,7 mg/kg/dag Inprosub gedurende maximaal 7 opeenvolgende dagen door s.c. en i.m. injectie. Geen relevant effect toe te schrijven aan de behandeling met Inprosub via de s.c. route werd waargenomen na lokaal, macroscopisch en histopathologisch onderzoek.

Lokaal onderzoek op dieren gedoseerd met het oplosmiddel en progesteron via de i.m. route gedurende 7 dagen liet lichte lokale reacties zoals hematoom of rode verharding van de spier zien. Een hogere incidentie van oedeem werd waargenomen bij dieren gedoseerd met Inprosub. Deze tekenen waren gecorreleerd met een lokale weefselnecrose en macrofaagrespons bij histopathologisch onderzoek. Matige fibrose werd geassocieerd met intramusculaire toediening van Inprosub na de

observatieperiode van zeven dagen na de behandeling. Geen van de waargenomen histologische veranderingen waren echter duidelijk of uitgebreid.

Een langdurige studie werd uitgevoerd met toediening van Inprosub 1 mg/kg/dag subcutaan of 4 mg/kg/dag intramusculair. Geen toxicologische belangrijke klinische tekenen werden vastgelegd en de kleine tekenen die werden waargenomen waren over het algemeen vergelijkbaar met die het oplosmiddel kregen. Histopathologisch onderzoek van de injectieplaats na 28 dagen behandeling constateerde kleine veranderingen die over het algemeen vergelijkbaar waren met de dieren die het oplosmiddel ontvingen. Na de observatieperiode na de behandeling (14 dagen) waren er geen veranderingen in verband met de injectie van Inprosub.

Andere preklinische studies hebben geen andere effecten dan die welke kunnen worden verklaard gebaseerd op het bekende hormoonprofiel van progesteron. Er moet echter worden opgemerkt dat geslachtshormonen zoals progesteron de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kan bevorderen.

Progesteron vormt een omgevingsrisico voor het aquatisch milieu, met name voor vissen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex
Dinatriumfosfaat
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Dit geneesmiddel moet direct worden gebruikt na de eerste opening; eventuele resterende oplossing moet worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze Type I glazen injectieflacon met een broombutyl rubber stop en een aluminium zegel en 'flip-off' kap.

Elk verpakking bevat 1, 7 of 14 injectieflacons.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing is voor eenmalig gebruik.

Een medisch specialist moet alle i.m. injecties uitvoeren.

De oplossing mag niet worden toegediend als deze deeltjes bevat of is verkleurd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE440903

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

25/07/2013 – 09/07/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 09/2024