

<p align="center">NEW PACKAGE INSERT (ENGLISH VERSION)</p>	<p align="center">NEW PACKAGE INSERT (INDONESIAN VERSION)</p>
<p align="center">Product document title: Progesterone Trade name: PROLUTEX Date: 28.01.26</p>	<p align="center"><i>Product document title: Progesterone Trade name: PROLUTEX Date: 28.01.26</i></p>
<p>PROLUTEX Solution for injection 25 mg</p> <p>Composition: Each vial contains: Progesterone 25 mg</p> <p>List of excipients: Hydroxypropylbetadex, water for injection, disodium phosphate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate.</p> <p>Product description: Clear colorless solution.</p> <p>Pharmacology: Pharmacodynamics Pharmacotherapeutic group: sex hormones and modulators of the genital system; progestogens; pregnen-(4) derivatives</p> <p>ATC code: G03DA04</p> <p><i>Mechanism of action</i> Progesterone is a naturally occurring steroid that is secreted by the ovary, placenta, and adrenal glands. In the presence of adequate estrogen, progesterone transforms a proliferative endometrium into a secretory endometrium. Progesterone is necessary to increase endometrial receptivity for implantation of an embryo. Once an embryo is implanted, progesterone acts to maintain the pregnancy.</p> <p><i>Clinical efficacy</i> Two studies are provided to demonstrate efficacy: <u>Study 07EU/Prg06</u> This is a phase III, open-label, randomized, parallel-group, multicentre, two-arm study comparing the safety and effectiveness of Progesterone-IBSA to Crinone for luteal support in patients undergoing IVF.</p> <p>Patients were enrolled in the study and randomized in a 1:1 ratio to receive either subcutaneous Progesterone-IBSA at a daily dose of 25 mg or treatment with Crinone gel at a daily dose of 90 mg. The total duration of treatment for each patient was a maximum of 10 weeks, over two study phases.</p> <p>The primary efficacy variable was the proportion of patients pregnant 10 weeks after start of treatment. The secondary efficacy variables were; implantation rate, positive β-HCG test rate, biochemical pregnancy, clinical pregnancy rate and early spontaneous</p>	<p>PROLUTEX Larutan injeksi 25 mg</p> <p>Komposisi: Tiap vial mengandung: <i>Progesterone</i> 25 mg</p> <p>Daftar excipien: <i>Hydroxypropylbetadex, water for injection, disodium phosphate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate.</i></p> <p>Pemerian obat: Larutan jernih tidak berwarna.</p> <p>Farmakologi: Farmakodinamika Kelompok farmakoterapi: hormon seks dan modulator sistem genital; <i>progestogen</i>; turunan <i>pregnen</i>-(4)</p> <p>Kode ATC: G03DA04</p> <p><i>Cara kerja obat</i> <i>Progesterone</i> adalah steroid yang terbentuk secara alami dan disekresikan oleh ovarium, plasenta, dan kelenjar adrenal. Dengan adanya estrogen yang adekuat, <i>progesterone</i> mengubah endometrium proliferasif menjadi endometrium sekretori. <i>Progesterone</i> diperlukan untuk meningkatkan <i>endometrial receptivity</i> terhadap implantasi embrio. Setelah embrio terimplantasi, <i>progesterone</i> berperan dalam mempertahankan kehamilan.</p> <p><i>Efikasi klinis</i> Dua studi disajikan untuk menunjukkan efikasi: <u>Studi 07EU/Prg06</u> Studi ini merupakan studi fase III, label terbuka (<i>open-label</i>), acak, kelompok paralel, multisenter, dua lengan yang membandingkan keamanan dan efektivitas Progesterone-IBSA dengan Crinone sebagai dukungan luteal pada pasien yang menjalani <i>in vitro fertilization</i> (IVF).</p> <p>Pasien diikutsertakan dalam studi dan diacak dengan rasio 1:1 untuk menerima Progesterone-IBSA subkutan dengan dosis harian 25 mg atau pengobatan dengan gel Crinone dengan dosis harian 90 mg. Total durasi pengobatan untuk setiap pasien adalah maksimum 10 minggu, yang mencakup dua fase studi.</p> <p>Variabel efikasi primer adalah proporsi pasien yang hamil 10 minggu setelah dimulainya pengobatan. Variabel efikasi sekunder meliputi angka implantasi, angka tes β-HCG positif, kehamilan biokimia, angka kehamilan klinis dan abortus spontan dini, angka</p>

abortions, delivery rate including live rate and newborn status. These efficacy variables are considered acceptable.

Non-inferiority was assessed by calculating the 95% confidence interval (CI) of the difference between the two proportions. If the lower bound of the 95% CI of the difference (pe-pc) was greater than -0.10, then Progesterone-IBSA was to be considered non-inferior to Crinone treatment.

It is claimed that intent-to-treat (ITT) population consisted of all patients who received at least one dose of Progesterone-IBSA or Crinone, with the exclusion of major violator patients and that analyses were performed on the ET population, as well as the population who became pregnant. Ideally, in a non-inferiority study analysis should be done on the mITT and the PP population.

Results:

Table 1. Ongoing pregnancy rate at 10 weeks

Ongoing pregnancy rate	Progesteron e-IBSA	Crinone	Difference versus Crinone (95% CI)
	n (%)		
ITT population ¹	93 (27.4)	105 (30.5)	-3.09 (-9.91%, 3.73%)
mITT population ²	93 (27.9)	100 (29.9)	-2.10 (-8.98%, 4.79%)
PP population ³	93 (29.2)	100 (31.2)	-2.00 (-9.12%, 5.13%)

¹N=339 in the Progesterone-IBSA and 344 in the Crinone group.

²N=334 in both the Progesterone-IBSA and the Crinone group.

³N=319 in the Progesterone-IBSA and 321 in the Crinone group.

Table 2. Secondary efficacy analysis results (ITT population)

		Progesterone-IBSA N=339	Crinone N=344	p value ¹
Implantation rate ²	Mean (SD)	22.6 (35.0)	23.1 (33.1)	0.85
Positive β-hCG test rate	N (%)	134 (39.5)	148 (43.0)	0.35
Clinical pregnancy rate	N (%)	103 (30.4)	113 (32.9)	0.49
Biochemical pregnancy rate	N (%)	7 (2.1)	11 (3.2)	0.36
Early spontaneous abortion	N (%)	15 (4.4)	15 (4.4)	0.97
Pregnancy loss rate	N (%)	22 (6.5)	18 (5.2)	0.48
Delivery rate	N (%)	91 (26.8)	98 (29.9)	0.37
Live births rate	N (%)	91 (26.8)	98 (29.9)	0.37

¹Student t-test for continuous variables, χ^2 test for categorical variables.

²Implantation rate: N=322 in the Progesterone-IBSA and N=331 in the Crinone group.

persalinan termasuk angka lahir hidup dan status bayi baru lahir. Variabel efikasi ini dianggap dapat diterima.

Non-inferioritas dinilai dengan menghitung *confidence interval* (CI) 95% dari perbedaan antara kedua proporsi. Jika batas bawah CI 95% dari perbedaan (pe-pc) lebih besar dari -0,10, maka Progesterone-IBSA dianggap tidak inferior dibandingkan pengobatan Crinone.

Dinyatakan bahwa populasi *intent-to-treat* (ITT) terdiri atas seluruh pasien yang menerima setidaknya satu dosis Progesterone-IBSA atau Crinone, dengan pengecualian pada pasien dengan pelanggaran mayor, dan bahwa analisis dilakukan pada populasi ET serta pada populasi pasien yang menjadi hamil. Secara ideal, dalam studi non-inferioritas, analisis seharusnya dilakukan pada populasi mITT dan PP.

Hasil:

Tabel 1. Angka kehamilan berlanjut pada 10 minggu

Angka kehamilan berlanjut	Progesteron e-IBSA	Crinone	Perbedaan dengan Crinone (CI 95%)
	n (%)		
Populasi ITT ¹	93 (27,4)	105 (30,5)	-3,09 (-9,91%, 3,73%)
Populasi mITT ²	93 (27,9)	100 (29,9)	-2,10 (-8,98%, 4,79%)
Populasi PP ³	93 (29,2)	100 (31,2)	-2,00 (-9,12%, 5,13%)

¹N=339 pada kelompok Progesterone-IBSA dan 344 pada kelompok Crinone.

²N=334 pada kelompok Progesterone-IBSA maupun Crinone.

³N=319 pada kelompok Progesterone-IBSA dan 321 pada kelompok Crinone.

Tabel 2. Analisis hasil efikasi sekunder (populasi ITT)

		Progesterone-IBSA N=339	Crinone N=344	Nilai p ¹
Angka implantasi ²	Rerata (SD)	22,6 (35,0)	23,1 (33,1)	0,85
Angka tes β-hCG positif	N (%)	134 (39,5)	148 (43,0)	0,35
Angka kehamilan klinis	N (%)	103 (30,4)	113 (32,9)	0,49
Angka kehamilan biokimia	N (%)	7 (2,1)	11 (3,2)	0,36
Abortus spontan dini	N (%)	15 (4,4)	15 (4,4)	0,97
Angka kehilangan kehamilan	N (%)	22 (6,5)	18 (5,2)	0,48
Angka persalinan	N (%)	91 (26,8)	98 (29,9)	0,37
Angka lahir hidup	N (%)	91 (26,8)	98 (29,9)	0,37

¹Uji *Student t-test* untuk variabel kontinu, uji χ^2 untuk variabel kategorik.

²Angka implantasi: N=322 pada kelompok Progesterone-IBSA dan N=331 pada kelompok Crinone.

Hasil menunjukkan bahwa angka kehamilan berlanjut

The results showed similar ongoing pregnancy rates between progesterone-IBSA and Crinone at 10 weeks of gestation as seen in the table above. Progesterone was demonstrated to be non-inferior to Crinone but the lower limit of the 95% CI is quite close to the chosen 10% margin.

Study 07US/prg05

This study was conducted to support the efficacy of progesterone-IBSA when used for luteal phase support. This study carried out in the US; the comparator was Endometrin at a dose of 100 mg bid (this dose is not approved in the EU). The study protocol of this study is superimposable on the protocol of study 07EU/Prg06 (i.e., procedures and inclusion/exclusion criteria are the same).

Table 3. Ongoing pregnancy rate at 10 weeks (ITT and PP populations)

Ongoing pregnancy rate	Progesteron e-IBSA	Endometrin	Difference versus Endometrin (95% CI)
	n (%)		
ITT population ¹	163 (40.8)	173 (43.3)	-2.5 (-9.4%, 4.4%)
PP population ²	163 (41.6)	173 (44.4)	-2.8 (-9.7%, 4.2%)

¹N=400 in both the Progesterone-IBSA and in the Endometrin group.

²N=392 in the Progesterone-IBSA group; N=390 in the Endometrin group.

The results showed that in the ITT population, ongoing pregnancy rates at 10 weeks were comparable between the two treatment groups (40.8% and 43.3% in the Progesterone-IBSA and Endometrin groups, respectively). The difference between the groups was -2.5% (95% CI, -9.4, 4.4) and in the PP population (41.6% and 44.4% in the Progesterone-IBSA and Endometrin groups, respectively), with a difference between the groups of -2.8% (95% CI, -9.7, 4.2). In this study, the lower limit of the 95% confidence interval is also very close to the chosen 10% margin.

The results of the two studies (07EU/prg06 and 07US/prg05) suggested that Progesterone-IBSA might be less efficacious when compared to vaginal preparations but the pregnancy rate with placebo has been provided and is estimated to be 12.5% which suggest that progesterone-IBSA might be better than placebo.

Pharmacokinetics

Absorption

Progesterone serum concentrations increased following the subcutaneous (SC) administration of 25 mg of PROLUTEX to 12 healthy postmenopausal females. By one hour postadministration of a single SC dose the mean C_{max} was 50.7 ± 16.3 ng/ml. The progesterone serum concentration decreased following a mono-exponential decay, and by twelve hours postadministration the average concentration was 6.6 ± 1.6 ng/ml. The minimum serum

pada 10 minggu serupa antara Progesterone-IBSA dan Crinone, sebagaimana ditunjukkan pada tabel di atas. *Progesterone* terbukti tidak inferior dibandingkan Crinone, namun batas bawah dari CI 95% cukup mendekati batas non-inferioritas 10% yang dipilih.

Studi 07US/prg05

Studi ini dilakukan untuk mendukung efikasi Progesterone-IBSA ketika digunakan sebagai dukungan fase luteal. Studi ini dilaksanakan di Amerika Serikat; pembandingan yang digunakan adalah Endometrin dengan dosis 100 mg dua kali sehari (dosis ini tidak disetujui di Uni Eropa). Protokol studi ini sebanding dengan protokol studi 07EU/Prg06 (yaitu prosedur serta kriteria inklusi dan eksklusi yang sama).

Table 3. Angka kehamilan berlanjut pada 10 minggu (populasi ITT dan PP)

Angka kehamilan berlanjut	Progesteron e-IBSA	Endometrin	Perbedaan dengan Endometrin (CI 95%)
	n (%)		
Populasi ITT ¹	163 (40,8)	173 (43,3)	-2,5 (-9,4%, 4,4%)
Populasi PP ²	163 (41,6)	173 (44,4)	-2,8 (-9,7%, 4,2%)

¹N=400 pada kelompok Progesterone-IBSA maupun Endometrin.

²N=392 pada kelompok Progesterone-IBSA; N=390 pada kelompok Endometrin.

Hasil menunjukkan bahwa pada populasi ITT, angka kehamilan berlanjut pada 10 minggu sebanding antara kedua kelompok pengobatan (masing-masing 40,8% dan 43,3% pada kelompok Progesterone-IBSA dan Endometrin). Perbedaan antara kedua kelompok adalah -2,5% (CI 95%, -9,4; 4,4) dan pada populasi PP (masing-masing 41,6% dan 44,4% pada kelompok Progesterone-IBSA dan Endometrin), dengan perbedaan antara kelompok sebesar -2,8% (CI 95%, -9,7; 4,2). Dalam studi ini, batas bawah CI 95% juga sangat mendekati batas 10% yang dipilih.

Hasil dari kedua studi (07EU/prg06 dan 07US/prg05) menunjukkan bahwa Progesterone-IBSA mungkin kurang efektif dibandingkan sediaan vaginal, namun angka kehamilan dengan plasebo telah disajikan dan diperkirakan sebesar 12,5%, yang menunjukkan bahwa progesterone-IBSA mungkin lebih baik dibandingkan plasebo.

Farmakokinetika

Absorpsi

Kadar *progesterone* serum meningkat setelah pemberian PROLUTEX 25 mg secara subkutan (*subcutaneous/SC*) pada 12 wanita pascamenopause yang sehat. Satu jam setelah pemberian satu dosis SC tunggal, nilai C_{maks} rata-rata adalah $50,7 \pm 16,3$ ng/ml. Kadar *progesterone* serum menurun mengikuti pola penurunan monoeksponensial, dan pada 12 jam setelah pemberian, konsentrasi rata-rata adalah $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. Konsentrasi serum minimum, yaitu

concentration, 1.4 ± 0.5 ng/ml, was reached at the 96-hour time-point. Pharmacokinetic analysis demonstrated linearity of the three SC doses tested (25 mg, 50 mg, and 100 mg).

Following multiple dosing of 25 mg/daily via SC administration, steady state concentrations were attained within approximately 2 days of treatment with PROLUTEX. Trough values of 4.8 ± 1.1 ng/ml were observed with AUCs of 346.9 ± 41.9 ng.hour/ml on day 11.

Distribution

In humans, 96–99% of progesterone is bound to serum proteins like albumin (50–54%) or transcortin (43–48%), and the remainder is free in the plasma. Owing to its lipid solubility, progesterone travels from the bloodstream to its target cells through passive diffusion.

Biotransformation

Progesterone is metabolized primarily by the liver largely to pregnanediols and pregnanones. Pregnanediols and pregnanones are conjugated in the liver to glucuronide and sulfate metabolites. Progesterone metabolites that are excreted in the bile may be deconjugated and may be further metabolized in the gut via reduction, dehydroxylation, and epimerization.

Elimination

Progesterone undergoes renal and biliary elimination.

Nonclinical safety data:

Rabbits were treated with 6.7 mg/kg/day of PROLUTEX for up to 7 consecutive days by SC and intramuscular (IM) injection. No relevant effect attributed to the treatment with PROLUTEX by the SC route was seen at local, macroscopic, and histopathological examination.

At local examinations, animals dosed with the vehicle and progesterone by the IM route for 7 days had slight local reaction such as hematoma or red induration of the muscle. A higher incidence of edema was observed in animals dosed with PROLUTEX. These signs were correlated with a local tissue necrosis and macrophage response at histopathological examination. Moderate fibrosis was associated with intramuscular administration of PROLUTEX after the seven day post-treatment observation period. However, none of the histological changes observed were marked or extensive.

A longer term study was performed with administration of PROLUTEX at 1 mg/kg/day SC or at 4 mg/kg/day IM. No toxicologically important clinical signs were recorded and the minor signs observed were generally similar to those receiving vehicle. Histopathological examination of the injection sites after 28 days of treatment identified minor changes these were generally similar to those animals receiving vehicle. After the post-treatment observation period (14 days) there were no changes associated with injection of PROLUTEX.

$1,4 \pm 0,5$ ng/ml, dicapai pada titik waktu 96 jam. Analisis farmakokinetika menunjukkan linearitas pada tiga dosis SC yang diuji (25 mg, 50 mg, dan 100 mg).

Setelah pemberian berulang dosis 25 mg per hari melalui rute SC, kadar keadaan tunak dicapai dalam waktu sekitar 2 hari pengobatan dengan PROLUTEX. Nilai *trough* sebesar $4,8 \pm 1,1$ ng/ml diamati dengan nilai AUC sebesar $346,9 \pm 41,9$ ng.jam/ml pada hari ke-11.

Distribusi

Pada manusia, 96–99% *progesterone* terikat pada protein serum seperti albumin (50–54%) atau *transcortin* (43–48%), dan sisanya berada dalam bentuk bebas di plasma. Karena kelarutannya dalam lipid, *progesterone* berpindah dari aliran darah ke sel target melalui difusi pasif.

Biotransformasi

Progesterone dimetabolisme terutama di hati, sebagian besar menjadi *pregnanediol* dan *pregnanolone*. *Pregnanediol* dan *pregnanolone* dikonjugasikan di hati menjadi metabolit glukuronida dan sulfat. Metabolit *progesterone* yang diekskresikan melalui empedu dapat mengalami dekonjugasi dan selanjutnya dimetabolisme lebih lanjut di usus melalui reduksi, dehidroksilasi, dan epimerisasi.

Eliminasi

Progesterone dieliminasi melalui ginjal dan empedu.

Data keamanan nonklinik:

Kelinci diberi PROLUTEX dengan dosis 6,7 mg/kg/hari hingga 7 hari berturut-turut melalui injeksi SC dan intramuskular (IM). Tidak terlihat efek yang relevan yang dikaitkan dengan pengobatan PROLUTEX melalui rute SC pada pemeriksaan lokal, makroskopik, dan histopatologis.

Pada pemeriksaan lokal, hewan yang diberi zat pembawa (*vehicle*) dan *progesterone* melalui rute IM selama 7 hari menunjukkan reaksi lokal ringan seperti hematoma atau *red induration* pada otot. Insidensi edema yang lebih tinggi diamati pada hewan yang diberi PROLUTEX. Tanda-tanda ini berkorelasi dengan nekrosis jaringan lokal dan respons makrofag pada pemeriksaan histopatologis. Fibrosis sedang dikaitkan dengan pemberian PROLUTEX secara intramuskular setelah periode observasi pascaperlakuan selama tujuh hari. Namun, tidak ada perubahan histologis yang diamati yang bersifat berat atau luas.

Studi dengan jangka waktu yang lebih panjang dilakukan dengan pemberian PROLUTEX pada dosis 1 mg/kg/hari secara SC atau 4 mg/kg/hari secara IM. Tidak dicatat adanya tanda-tanda klinis yang bermakna secara toksikologi, dan tanda-tanda ringan yang diamati umumnya serupa dengan yang menerima *vehicle*. Pemeriksaan histopatologis pada lokasi injeksi setelah 28 hari pengobatan mengidentifikasi perubahan ringan yang umumnya serupa dengan hewan yang menerima *vehicle*.

Other preclinical studies have not revealed other effects than those which can be explained based on the known hormone profile of progesterone. However, it should be borne in mind that sex steroids such as progesterone can promote the growth of certain hormone-dependent tissues and tumors.

The active substance progesterone shows an environmental risk for the aquatic environment especially to fish.

Indication:

PROLUTEX is indicated in adults for luteal support as part of an assisted reproductive technology (ART) treatment program in infertile women who are unable to use or tolerate vaginal preparations.

Contraindications:

PROLUTEX should not be used in individuals with any of the following conditions:

- Hypersensitivity to progesterone or to any of the excipients.
- Undiagnosed vaginal bleeding.
- Known missed abortion or ectopic pregnancy.

- Severe hepatic dysfunction or disease.
- Known or suspected breast or genital tract cancer.
- Active arterial or venous thromboembolism or severe thrombophlebitis, or a history of these events.
- Porphyria.
- A history of idiopathic jaundice, severe pruritus, or pemphigoid gestationis during pregnancy.

Posology and administrations:

Posology

Adults

Once daily injection of 25 mg from day of oocyte retrieval, usually until 12 weeks of confirmed pregnancy.

As the indications for PROLUTEX are restricted to women of childbearing age, dosage recommendations for children and the elderly are not appropriate.

PROLUTEX is given by SC (25 mg) or IM (25 mg) injection.

Special populations

Renal and hepatic impairment

There is no experience with use of PROLUTEX in patients with impaired liver or renal function.

Pediatric population

The safety and efficacy of PROLUTEX in children (0 to 18 years) has not been established. There is no relevant use of PROLUTEX in the pediatric population in the indication for luteal support as part of an assisted reproductive technology (ART) treatment program in infertile women.

Setelah periode observasi pascaperlakuan (14 hari), tidak ditemukan perubahan yang berkaitan dengan injeksi PROLUTEX.

Studi praklinik lainnya tidak mengungkapkan efek lain selain yang dapat dijelaskan berdasarkan profil hormon *progesterone* yang telah diketahui. Namun, perlu diingat bahwa steroid seks seperti *progesterone* dapat mendorong pertumbuhan jaringan dan tumor tertentu yang bergantung pada hormon.

Bahan aktif *progesterone* menunjukkan risiko lingkungan terhadap lingkungan perairan, khususnya terhadap ikan.

Indikasi:

PROLUTEX diindikasikan pada orang dewasa untuk dukungan pada fase luteal sebagai bagian dari program pengobatan teknologi reproduksi berbantu (*assisted reproductive technology/ART*) pada wanita infertil yang tidak dapat menggunakan atau tidak menoleransi sediaan vaginal.

Kontraindikasi:

PROLUTEX tidak boleh digunakan pada individu dengan salah satu kondisi berikut:

- Hipersensitivitas terhadap *progesterone* atau salah satu eksipien.
- Perdarahan vaginal yang belum terdiagnosis.
- Abortus terlewat yang telah diketahui atau kehamilan ektopik.
- Gangguan atau penyakit hati berat.
- Kanker payudara atau kanker saluran genital yang telah diketahui atau dicurigai.
- Tromboemboli arteri atau vena aktif atau tromboflebitis berat, atau riwayat kejadian tersebut.
- Porfiria.
- Riwayat *jaundice* idiopatik, pruritus berat, atau *pemphigoid gestationis* selama kehamilan.

Posologi dan cara pemberian:

Posologi

Dewasa

Injeksi 25 mg satu kali sehari mulai dari hari pengambilan oosit, biasanya hingga 12 minggu setelah kehamilan terkonfirmasi.

Karena indikasi PROLUTEX terbatas pada wanita usia subur, rekomendasi dosis tidak sesuai untuk anak-anak dan pasien lanjut usia.

PROLUTEX diberikan melalui injeksi SC (25 mg) atau IM (25 mg).

Populasi khusus

Gangguan hati dan ginjal

Tidak terdapat pengalaman penggunaan PROLUTEX pada pasien dengan gangguan hati atau ginjal.

Populasi pediatri

Keamanan dan efikasi PROLUTEX pada anak-anak (0 hingga 18 tahun) belum ditetapkan. Tidak terdapat penggunaan PROLUTEX yang relevan pada populasi pediatri untuk indikasi dukungan pada fase luteal sebagai bagian dari program pengobatan teknologi reproduksi berbantu (ART) pada wanita infertil.

Elderly population

No clinical data have been collected in patients over age 65. There is no relevant use of PROLUTEX in the elderly population in the indication for luteal support as part of an assisted reproductive technology (ART) treatment program in infertile women.

Administrations

Treatment with PROLUTEX should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of fertility problems.

PROLUTEX is intended for intramuscular or subcutaneous administration.

Intramuscular (IM) administration

Choose an appropriate area (femoral quadriceps of the right or left thigh). Swab proposed area, insert a deep injection (needle at an angle of 90°). The product should be injected slowly to minimize local tissue damage.

Subcutaneous (SC) administration

Choose an appropriate area (front of thigh, lower abdomen), swab proposed area, pinch the skin together firmly, and insert the needle at an angle of 45° to 90°. The product should be injected slowly to minimize local tissue damage.

Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Special precautions for disposal

The solution is for **single use only**.

A medical specialist must perform all IM injections.

The solution should not be administered if it contains particles or is discolored.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Shelf life

2 years.

The medicinal product must be used immediately after first opening. Any remaining solution must be discarded.

Warnings and precautions:

- PROLUTEX should be discontinued if any of the following conditions are suspected: myocardial infarction, cerebrovascular disorders, arterial or venous thromboembolism, thrombophlebitis, or retinal thrombosis.
- Caution is indicated in patients with mild to moderate hepatic dysfunction.
- Caution is indicated in patients with moderate to severe renal dysfunction, because accumulation of cyclodextrins may occur.
- Patients with a history of depression need to be closely observed. Consider discontinuation if symptoms worsen.
- Because progesterone may cause some degree

Populasi lanjut usia

Tidak ada data klinis yang didapatkan pada pasien berusia di atas 65 tahun. Tidak terdapat penggunaan PROLUTEX yang relevan pada populasi lanjut usia untuk indikasi dukungan pada fase luteal sebagai bagian dari program pengobatan teknologi reproduksi berbantu (ART) pada wanita infertil.

Cara pemberian

Pengobatan dengan PROLUTEX harus diinisiasi di bawah pengawasan dokter yang berpengalaman dalam penanganan masalah fertilitas.

PROLUTEX ditujukan untuk pemberian secara intramuskular atau subkutan.

Pemberian intramuskular (IM)

Pilih area yang sesuai (otot kuadrisep femoris pada paha kanan atau kiri). Bersihkan area yang akan disuntik, suntikkan jarum secara dalam (sudut jarum 90°). Produk harus disuntikkan secara perlahan untuk meminimalkan kerusakan jaringan lokal.

Pemberian subkutan (SC)

Pilih area yang sesuai (bagian depan paha, abdomen bawah), bersihkan area yang akan disuntik, cubit kulit dengan kuat, dan masukkan jarum dengan sudut 45° hingga 90°. Produk harus disuntikkan secara perlahan untuk meminimalkan kerusakan jaringan lokal.

Ketidaktercampuran

Sediaan obat ini tidak boleh dicampur dengan sediaan obat lain.

Peringatan khusus untuk pembuangan

Larutan hanya untuk **sekali pakai**.

Semua injeksi IM harus dilakukan oleh tenaga medis.

Larutan tidak boleh diberikan apabila mengandung partikel atau mengalami perubahan warna.

Sisa produk yang tidak terpakai atau bahan limbah harus dibuang sesuai dengan ketentuan setempat.

Stabilitas

2 tahun.

Sediaan obat harus digunakan segera setelah pertama kali dibuka. Sisa larutan yang tidak digunakan harus dibuang.

Peringatan dan perhatian:

- PROLUTEX harus dihentikan jika terdapat kecurigaan terhadap salah satu kondisi berikut: infark miokardium, gangguan serebrovaskular, tromboemboli arteri atau vena, tromboflebitis, atau trombosis retina.
- Perlu kehati-hatian pada pasien dengan gangguan hati ringan hingga sedang.
- Perlu kehati-hatian pada pasien dengan gangguan ginjal sedang hingga berat, karena dapat terjadi akumulasi siklodekstrin.
- Pasien dengan riwayat depresi perlu dipantau secara ketat. Pertimbangkan penghentian terapi bila gejala memburuk.

of fluid retention, conditions that might be influenced by this factor (e.g., epilepsy, migraine, asthma, cardiac or renal dysfunction) require careful observation.

- A decrease in insulin sensitivity and thereby in glucose tolerance has been observed in a small number of patients on estrogen-progestogen combination drugs. The mechanism of this decrease is not known. For this reason, diabetic patients should be carefully observed while receiving progesterone therapy (see **Drug interactions**).
 - Sex steroid use may also increase the risk of retinal vascular lesions. To prevent these latter complications, caution is to be taken in patients >35 years, in smokers, and in those with risk factors for atherosclerosis. Use should be terminated in case of transient ischemic events, appearance of sudden severe headaches, or vision impairments related to papillary edema or retinal hemorrhage.
- Abrupt discontinuation of progesterone dosing may cause increased anxiety, moodiness, and increased sensibility to seizures.
- Before starting treatment with PROLUTEX, the patient and her partner should be assessed by a doctor for causes of infertility or pregnancy complications.

Fertility, pregnancy, and lactation

Fertility

PROLUTEX is used in the treatment of some forms of infertility (see **Indications** for full details).

Pregnancy

PROLUTEX is indicated for luteal support as part of an assisted reproductive technology (ART) treatment program in infertile women.

There is limited and inconclusive data on the risk of congenital anomalies, including genital abnormalities in male or female infants, following intrauterine exposure during pregnancy. The rates of congenital anomalies, spontaneous abortion, and ectopic pregnancies observed during the clinical trial were comparable with the event rate described in the general population although the total exposure is too low to allow conclusions to be drawn.

Lactation

Progesterone is excreted in human milk and PROLUTEX should not be used during breastfeeding.

Effects on driver and operating machines

PROLUTEX has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Progesterone may cause drowsiness and/or dizziness; therefore, caution is advised in drivers and those operating machinery.

- Karena *progesterone* dapat menyebabkan retensi cairan dalam derajat tertentu, kondisi yang dapat dipengaruhi oleh faktor ini (misalnya epilepsi, migrain, asma, disfungsi jantung atau ginjal) memerlukan pemantauan yang cermat.
- Penurunan sensitivitas insulin dan dengan demikian penurunan toleransi glukosa telah diamati pada sejumlah kecil pasien yang menggunakan kombinasi *estrogen-progestogen*. Mekanisme penurunan ini belum diketahui. Karena alasan tersebut, pasien diabetes harus dipantau dengan saksama selama menerima terapi *progesterone* (lihat **Interaksi obat**).
- Penggunaan steroid seks juga dapat meningkatkan risiko lesi vaskular retina. Untuk mencegah komplikasi ini, kehati-hatian perlu dilakukan pada pasien berusia >35 tahun, perokok, dan mereka yang memiliki faktor risiko aterosklerosis. Penggunaan harus dihentikan bila terjadi kejadian iskemik transien, munculnya sakit kepala berat mendadak, atau gangguan penglihatan yang berhubungan dengan edema papiler atau perdarahan retina.
- Penghentian dosis *progesterone* secara mendadak dapat menyebabkan peningkatan kecemasan, perubahan suasana hati, dan peningkatan kepekaan terhadap kejang.
- Sebelum memulai pengobatan dengan PROLUTEX, pasien dan pasangannya harus dievaluasi oleh dokter terkait penyebab infertilitas atau komplikasi kehamilan.

Fertilitas, kehamilan, dan menyusui

Fertilitas

PROLUTEX digunakan dalam pengobatan beberapa bentuk infertilitas (lihat **Indikasi** untuk keterangan lengkap).

Kehamilan

PROLUTEX diindikasikan untuk dukungan pada fase luteal sebagai bagian dari program teknologi reproduksi berbantu (ART) pada wanita infertil.

Terdapat data yang terbatas dan tidak konklusif mengenai risiko kelainan kongenital, termasuk kelainan genital pada bayi laki-laki atau perempuan, setelah paparan intrauterin selama kehamilan. Angka kelainan kongenital, abortus spontan, dan kehamilan ektopik yang diamati dalam uji klinis sebanding dengan angka kejadian pada populasi umum, namun total paparan terlalu rendah untuk memungkinkan penarikan kesimpulan.

Menyusui

Progesterone diekskresikan ke dalam ASI dan PROLUTEX tidak boleh digunakan selama menyusui.

Efek pada pengendara dan menjalankan mesin

PROLUTEX memiliki pengaruh ringan hingga sedang terhadap kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin. *Progesterone* dapat menyebabkan kantuk dan/atau pusing; oleh karena itu, kehati-hatian dianjurkan pada pengemudi dan operator mesin.

Adverse reactions:**Summary of the safety profile**

The most frequently reported adverse drug reactions during treatment with PROLUTEX during clinical trial are administration site reactions, breast and vulvovaginal disorders.

Tabulated list of adverse reactions

The table below displays the main adverse drug reactions in women treated with PROLUTEX in the pivotal clinical trial. Data is expressed by system organ class and frequency.

System organ class	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
Psychiatric disorders			Mood altered
Nervous system disorders		Headache	Dizziness, somnolence
Gastrointestinal disorders		Abdominal distension, abdominal pain, nausea, vomiting, constipation	Gastrointestinal disturbances
Skin and subcutaneous tissue disorders			Pruritus, rash
Reproductive system and breast disorders	Uterine spasm, vaginal hemorrhage	Breast tenderness, breast pain, vaginal discharge, vulvovaginal pruritus, vulvovaginal discomfort, vulvovaginal inflammation, ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)	Breast disorders
General disorders and administration site conditions	Administration site reactions*	Injection site hematoma, injection site induration, fatigue	Feeling hot, malaise, pain

Efek samping:**Ringkasan profil keamanan**

Efek samping yang paling sering dilaporkan selama pengobatan dengan PROLUTEX dalam uji klinik adalah reaksi di tempat pemberian, serta gangguan pada payudara dan vulvovaginal.

Tabel ringkasan efek samping

Tabel di bawah ini menampilkan efek samping pada wanita yang diobati dengan PROLUTEX dalam uji klinik pivot. Data disajikan berdasarkan kelas sistem organ dan frekuensi.

Kelas sistem organ	Sangat umum (≥1/10)	Umum (≥1/100 to <1/10)	Tidak umum (≥1/1.000 to <1/100)
Gangguan psikiatri			Perubahan suasana hati
Gangguan sistem saraf		Sakit kepala	Pusing, somnolen
Gangguan gastrointestinal		Distensi abdominal, nyeri abdominal, mual, muntah, konstipasi	Gangguan gastrointestinal
Gangguan kulit dan jaringan subkutan			Pruritus, ruam
Gangguan sistem reproduksi dan payudara	Spasme uterin, perdarahan vaginal	<i>Breast tenderness</i> , nyeri pada payudara, keputihan, pruritus vulvovagina, rasa tidak nyaman pada vulvovagina, inflamasi vulvovagina, sindrom hiperstimulasi ovarium	Gangguan payudara
Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian	Reaksi pada tempat pemberian*	Hematoma pada tempat injeksi, pengerasan pada tempat	Merasa panas, malaise, nyeri

--	--	--	--

*Administration site reactions, such as irritation, pain, pruritus, and swelling.

Class effects

The following disorders although not reported by patients in clinical studies using PROLUTEX have been described with other drugs in this class of medicines.

System organ class	Adverse reactions
Psychiatric disorders	Depression
Nervous system disorders	Insomnia
Hepatobiliary disorders	Jaundice
Reproductive system and breast disorders	Menstrual disturbances, premenstrual like syndrome
Skin and subcutaneous tissue disorders	Urticaria, acne, hirsutism, alopecia
General disorders and administration site conditions	Weight gain, anaphylactoid reactions

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via:

Pusat Farmakovigilans

c.q. Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif
 Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia
 Post: Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560
 Email: pv-center@pom.go.id
 Website: <http://e-meso.pom.go.id/>

and/or

Corporate Pharmacovigilance Dexa Group

Post: Titan Center. Jalan Boulevard Bintaro, Blok B7/B1, No.5, Bintaro Jaya, Sektor 7, Tangerang Selatan 15424, Indonesia
 Email: pv@dexagroup.com
 Website: www.dexagroup.com

Drug interactions:

- Drugs known to induce the hepatic cytochrome P450 3A4 system (e.g., rifampicin, carbamazepine, griseofulvin, phenobarbital, phenytoin or St. John's Wort [hypericum perforatum-containing herbal products]) may increase the elimination rate and thereby decrease the bioavailability of progesterone.
- In contrast, ketoconazole and other inhibitors of cytochrome P450 3A4 may decrease elimination

		injeksi, kelelahan	
--	--	--------------------	--

*Reaksi pada tempat pemberian seperti iritasi, nyeri, pruritus, dan bengkak.

Efek kelas obat

Gangguan berikut, meskipun tidak dilaporkan oleh pasien dalam studi klinis menggunakan PROLUTEX, telah dilaporkan pada obat lain dalam kelas obat ini.

Kelas sistem organ	Efek samping
Gangguan psikiatri	Depresi
Gangguan sistem saraf	Insomnia
Gangguan hepatobilier	Jaundice
Gangguan sistem reproduksi dan payudara	Gangguan menstruasi, sindrom seperti pramenstruasi
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	Urtikaria, jerawat, hirsutisme, alopesia
Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian	Peningkatan berat badan, reaksi anafilaktoid

Pelaporan dugaan efek samping

Pelaporan dugaan efek samping setelah produk obat mendapatkan izin edar merupakan hal yang penting. Hal ini memungkinkan pemantauan berkelanjutan terhadap rasio manfaat/risiko dari produk obat tersebut. Tenaga kesehatan diminta untuk melaporkan setiap dugaan efek samping melalui:

Pusat Farmakovigilans

c.q. Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif
 Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia
 Pos: Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560
 Email: pv-center@pom.go.id
 Website: <http://e-meso.pom.go.id/>

dan/atau

Corporate Pharmacovigilance Dexa Group

Pos: Titan Center. Jalan Boulevard Bintaro, Blok B7/B1, No.5, Bintaro Jaya, Sektor 7, Tangerang Selatan 15424, Indonesia
 Email: pv@dexagroup.com
 Website: www.dexagroup.com

Interaksi obat:

- Obat-obat yang diketahui menginduksi sistem sitokrom P450 3A4 hepatic (misalnya rifampicin, carbamazepine, griseofulvin, phenobarbital, phenytoin, atau St. John's Wort [produk herbal yang mengandung hypericum perforatum]) dapat meningkatkan laju eliminasi dan dengan demikian menurunkan bioavailabilitas progesterone.
- Sebaliknya, ketoconazole dan inhibitor lain dari sitokrom P450 3A4 dapat menurunkan laju

<p>rate and thereby increase the bioavailability of progesterone.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Since progesterone can influence diabetic control an adjustment in antidiabetic dosage could be required (see Warnings and precautions). - Progestogens may inhibit ciclosporin metabolism leading to increased plasma-ciclosporin concentrations and a risk of toxicity. - The effect of concomitant injectable products on the exposure of progesterone from PROLUTEX has not been assessed. Concomitant use with other drugs is not recommended. <p>Overdosage and treatment: High doses of progesterone may cause drowsiness. Treatment of overdose consists of discontinuation of PROLUTEX together with initiation of appropriate symptomatic and supportive care.</p> <p>Presentation and registration number: Box, 7 vial; DKI2467200143A1</p> <p>ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY.</p> <p>STORE AT TEMPERATURE BELOW 30°C. DO NOT REFRIGERATE OR FREEZE.</p> <p>STORE IN THE ORIGINAL PACKAGE IN ORDER TO PROTECT FROM LIGHT.</p> <p>Manufactured by: Alfasigma S.p.A Via Enrico Fermi 1 65020 Alanno (PE) Italy</p> <p>Diimpor oleh: PT Dexa Medica Palembang-Indonesia</p> <p>Date of first authorization/renewal: 18 March 2024 Date of revision of package insert: DD Month YYYY</p>	<p>eliminasi dan dengan demikian meningkatkan bioavailabilitas <i>progesterone</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Karena <i>progesterone</i> dapat memengaruhi kontrol diabetes, penyesuaian dosis obat antidiabetes mungkin diperlukan (lihat Peringatan dan perhatian). - <i>Progestogen</i> dapat menghambat metabolisme <i>ciclosporin</i> sehingga meningkatkan konsentrasi <i>ciclosporin</i> dalam plasma dan meningkatkan risiko toksisitas. - Efek penggunaan bersamaan sediaan injeksi lain terhadap paparan <i>progesterone</i> dari PROLUTEX belum dievaluasi. Penggunaan bersamaan dengan obat lain tidak direkomendasikan. <p>Overdosis dan pengobatan: <i>Progesterone</i> dosis tinggi dapat menyebabkan rasa mengantuk. Pengobatan overdosis meliputi penghentian PROLUTEX serta pemberian terapi simptomatik dan suportif yang sesuai.</p> <p>Kemasan dan nomor registrasi: Kotak, 7 vial; DKI2467200143A1</p> <p>HARUS DENGAN RESEP DOKTER.</p> <p>SIMPAN PADA SUHU DI BAWAH 30°C. JANGAN DIDINGINKAN ATAU DIBEKUKAN.</p> <p>SIMPAN PADA KEMASAN ASLINYA AGAR TERLINDUNG DARI CAHAYA.</p> <p>Diproduksi oleh: Alfasigma S.p.A Via Enrico Fermi 1 65020 Alanno (PE) Italy</p> <p>Diimpor oleh: PT Dexa Medica Palembang-Indonesia</p> <p>Tanggal disetujui pertama kali/registrasi ulang: 18 Maret 2024 Tanggal perubahan informasi produk: DD Bulan YYYY</p>
---	---

PROLUTEX

Progesterone

Larutan injeksi 25 mg

Pemberian oleh tenaga kesehatan: melalui injeksi subkutan dan intramuskular
Pemberian oleh pasien sendiri: hanya melalui injeksi subkutan

Baca seluruh isi *leaflet* dengan cermat sebelum Anda menggunakan obat ini karena di dalam *leaflet* ini terdapat informasi penting untuk Anda.

- Simpan *leaflet* ini, mungkin suatu saat Anda perlu membacanya kembali.
- Apabila Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut, tanyakan pada dokter atau apoteker.
- Obat ini hanya diresepkan untuk Anda. Tidak boleh memberikan obat ini pada orang lain karena akan membahayakan, meskipun orang tersebut memiliki gejala yang sama seperti Anda.
- Apabila muncul efek samping, segera hubungi dokter atau apoteker. Termasuk efek samping yang tidak tercantum di dalam *leaflet* ini.

Apa saja yang terdapat pada *leaflet* ini:

1. Apa itu PROLUTEX dan apa kegunaannya
2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan PROLUTEX
3. Bagaimana cara penggunaan PROLUTEX
4. Efek samping yang mungkin terjadi
5. Bagaimana cara penyimpanan PROLUTEX
6. Isi kemasan dan informasi lainnya

1. Apa itu PROLUTEX dan apa kegunaannya

Apa itu PROLUTEX

PROLUTEX mengandung bahan aktif *progesterone*. *Progesterone* adalah hormon seks wanita yang terbentuk secara alami.

Bagaimana PROLUTEX bekerja

PROLUTEX bekerja pada lapisan rahim dan membantu Anda untuk hamil dan tetap dalam keadaan hamil.

Apa kegunaan PROLUTEX

PROLUTEX diperuntukkan bagi wanita yang membutuhkan *progesterone* ekstra saat menjalani pengobatan dalam program teknologi reproduksi berbantu (*assisted reproductive technology/ART*) yang tidak dapat menggunakan atau menoleransi sediaan vaginal.

2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan PROLUTEX

PROLUTEX tidak boleh digunakan:

- jika Anda alergi (hipersensitif) terhadap *progesterone* atau salah satu bahan lain dari PROLUTEX.
- jika Anda menderita pendarahan vagina (selain menstruasi normal) yang belum dievaluasi oleh dokter Anda.
- jika Anda pernah mengalami keguguran dan dokter Anda mencurigai ada beberapa jaringan yang masih berada di dalam rahim.
- jika Anda pernah mengalami kehamilan di luar rahim (kehamilan ektopik).
- jika Anda sedang atau pernah mengalami gangguan fungsi hati yang parah.
- jika Anda diketahui atau dicurigai adanya kanker payudara atau kanker saluran reproduksi.
- jika Anda sedang mengalami atau pernah mengalami penggumpalan darah di kaki, paru-paru, mata, atau bagian tubuh lain.
- jika Anda memiliki kelainan porfiria (sekelompok kelainan enzim tertentu yang diturunkan).
- jika selama kehamilan Anda menderita penyakit kuning (mata dan kulit menguning karena gangguan fungsi hati), gatal parah, dan/atau lecet pada kulit.
- jika Anda berusia di bawah 18 tahun.

Beritahukan kepada dokter Anda sebelum pengobatan apabila Anda pernah atau sedang mengalami salah satu dari kondisi yang disebutkan di bawah ini:

- Gangguan fungsi hati (ringan atau sedang).
- Epilepsi.
- Migrain.
- Asma.
- Gangguan jantung atau ginjal.
- Diabetes.
- Depresi

Jika hal-hal di atas terjadi pada Anda, dokter Anda akan memantau Anda dengan cermat selama pengobatan.

Berhati-hatilah dengan PROLUTEX

Jika Anda mengalami salah satu dari beberapa kondisi berikut ini selama perawatan, segera beritahukan dokter Anda karena perawatan Anda mungkin perlu dihentikan. Juga beritahukan dokter Anda segera jika Anda mengalaminya beberapa hari setelah penggunaan dosis terakhir:

- Serangan jantung (nyeri di dada atau punggung, dan/atau sakit yang dalam dan berdenyut di salah satu atau kedua lengan, sesak napas mendadak, berkeringat, pusing, kepala terasa ringan, mual, jantung berdebar).
- Strok (sakit kepala parah atau muntah, pusing, pingsan, atau perubahan penglihatan atau bicara, kelemahan atau mati rasa pada lengan atau tungkai).
- Gumpalan darah di mata atau di bagian tubuh lain (nyeri di mata atau nyeri dan bengkak di pergelangan kaki, kaki, dan tangan).
- Memburuknya depresi.
- Sakit kepala parah, perubahan penglihatan.

Obat lain dan PROLUTEX

Beri tahu dokter atau apoteker Anda jika Anda sedang atau baru saja mengonsumsi obat lain, termasuk obat-obatan yang diperoleh tanpa resep dan obat-obatan herbal.

- *Carbamazepine* (digunakan untuk mengobati kejang).
- *Rifampicin* (antibiotik).
- *Griseofulvin* (obat antijamur).
- *Phenytoin* dan *phenobarbital* (digunakan untuk mengobati epilepsi).
- Produk herbal yang mengandung *St. John's Wort*.
- *Cyclosporin* (obat untuk beberapa jenis radang dan setelah transplantasi organ).
- Obat diabetes.
- *Ketoconazole* (obat antijamur).

Jangan berikan PROLUTEX bersamaan dengan obat suntik lainnya.

Kehamilan dan menyusui

Tanyakan pada dokter atau apoteker sebelum minum obat apa pun.

- PROLUTEX dapat digunakan selama tiga bulan pertama kehamilan.
- Obat ini tidak boleh digunakan saat menyusui.

Kemampuan mengemudi dan mengoperasikan mesin

Jangan mengemudi atau menggunakan alat atau mesin apa pun jika Anda merasa mengantuk dan/atau pusing saat menggunakan PROLUTEX.

3. Bagaimana cara penggunaan PROLUTEX

Selalu gunakan PROLUTEX persis seperti yang diberitahukan dokter Anda. Ingat, PROLUTEX hanya boleh digunakan di bawah pengawasan dokter yang berpengalaman dalam menangani masalah kesuburan.

Berapa banyak PROLUTEX yang harus Anda gunakan dan untuk berapa lama?

Dosis lazim PROLUTEX adalah injeksi 25 mg sekali sehari, biasanya sampai 12 minggu setelah

kehamilan dikonfirmasi (misalkan: 10 minggu pengobatan).

Bagaimana PROLUTEX harus diberikan?

PROLUTEX dapat diberikan baik di bawah kulit Anda (injeksi subkutan 25 mg) atau ke dalam otot (injeksi intramuskular 25 mg). Anda akan dapat menyuntikkan 25 mg PROLUTEX secara subkutan setelah mendapat saran dan pelatihan yang sesuai oleh dokter atau tenaga kesehatan lainnya.

Sebelum Anda menyuntikkan PROLUTEX, Anda akan menerima pelatihan dan saran berikut:

- Berlatih memberikan suntikan subkutan.
- Di mana harus menyuntikkan obat Anda.
- Bagaimana menyiapkan larutan untuk injeksi.
- Bagaimana cara menggunakan obat Anda.

Bacalah instruksi di bawah ini tentang penyiapan dan cara penggunaan PROLUTEX.

Langkah-langkah pemberian PROLUTEX sebagai berikut:

- A. Mempersiapkan injeksi
- B. Memeriksa kemasan
- C. Mempersiapkan vial dan *syringe*
- D. Mengisi *syringe*
- E. Mengganti jarum suntik
- F. Menghilangkan gelembung udara
- G. Injeksi secara subkutan
- H. Membuang preparat yang telah digunakan.

Langkah-langkah tersebut dijelaskan secara lengkap di bawah ini.

PENTING: Setiap vial hanya boleh digunakan satu kali. Larutan harus digunakan segera setelah vial dibuka. Tidak boleh disimpan dalam *syringe*.

A. Mempersiapkan injeksi

Penting untuk menjaga segala sesuatunya dalam kondisi bersih, jadi mulailah dengan mencuci tangan sampai bersih dan mengeringkan tangan menggunakan handuk bersih.

Pilih tempat yang bersih untuk menyiapkan obat Anda:

- Satu vial berisi larutan PROLUTEX untuk injeksi.
Perlengkapan berikut tidak diberikan bersama obat Anda. Dokter atau apoteker Anda akan menyediakan barang-barang ini.
- Satu *syringe*.
- Satu jarum suntik besar (biasanya jarum suntik hijau 21G; untuk pemberian intramuskular).
- Satu jarum suntik halus kecil (biasanya jarum suntik abu-abu 27G; untuk injeksi subkutan).
- Dua *alcohol swab*.
- Wadah benda tajam (untuk pembuangan jarum, vial, dan lain-lain secara aman).

B. Memeriksa kemasan

- *Syringe*, jarum suntik, dan vial PROLUTEX semuanya memiliki tutup pelindung.
- Periksa apakah semua tutup pelindung terpasang dengan benar dan jika tidak terpasang dengan benar atau rusak, jangan digunakan.
- Pastikan tanggal kedaluwarsa pada vial PROLUTEX masih berlaku. Jangan gunakan produk jika di luar tanggal kedaluwarsa.

C. Mempersiapkan vial dan *syringe*



- Lepaskan tutup plastik dari bagian atas vial PROLUTEX dengan mendorongnya perlahan ke atas.
- Bersihkan bagian atas tutup karet dengan *alcohol swab* dan biarkan mengering.
- Buka kemasan *syringe*, pegang *syringe*.
- Keluarkan jarum suntik hijau besar 21G dari kemasan, tetapi biarkan dengan penutup jarumnya.
- Dokter Anda akan memegang *syringe*, lalu memasang jarum suntik

hijau besar 21G ke *syringe*, kemudian melepaskan penutup jarum.

D. Mengisi *syringe*



- Dorong jarum suntik hijau besar 21G melalui bagian tengah tutup karet dari bagian atas vial PROLUTEX.
- Dengan posisi jarum masih di dalam vial, balikkan vial menghadap ke bawah. Jarum harus menopang vial tanpa bantuan.
- Pastikan ujung jarum besar berada di bawah level cairan.
- Tarik perlahan *plunger* untuk menarik semua larutan ke dalam *syringe*.
- Tarik jarum besar keluar dari vial.

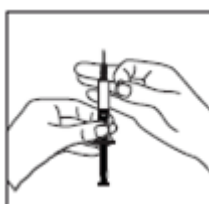
E. Mengganti jarum suntik

Langkah ini hanya diperlukan jika Anda melakukan penyuntikan secara subkutan:

- Letakkan tutup pelindung pada jarum suntik hijau besar 21G dan kemudian dengan hati-hati lepaskan jarum suntik besar dari *syringe*.
- Lepaskan jarum suntik abu-abu kecil 27G dari kemasannya, dengan tutup pelindung jarum tetap terpasang.
- Pasang jarum suntik abu-abu kecil 27G pada *syringe* lalu lepaskan tutup pelindung jarum.

Jika dokter Anda melakukan suntikan secara intramuskular, maka dokter Anda akan melanjutkan untuk mengatur dosis dan memberikan suntikan.

F. Menghilangkan gelembung udara



- Pegang *syringe* lurus ke atas dengan jarum suntik abu-abu kecil 27G yang sudah terpasang mengarah ke langit-langit, tarik sedikit ke belakang *plunger* dan ketuk *syringe* sehingga gelembung udara naik ke atas.
- Tekan *plunger* secara perlahan sampai semua udara keluar dari *syringe* dan setidaknya satu tetes larutan keluar dari ujung jarum suntik abu-abu kecil 27G.

G. Injeksi secara subkutan

- Dokter Anda atau tenaga kesehatan lainnya akan menunjukkan di mana harus menyuntikkan PROLUTEX (misalnya di perut atau depan paha).
- Buka *alcohol swab* dan bersihkan area kulit yang akan disuntikkan dengan hati-hati, dan biarkan mengering.
- Pegang *syringe* dengan satu tangan. Gunakan tangan yang lain untuk mencubit kulit dengan lembut menggunakan ibu jari dan jari telunjuk Anda di area tempat suntikan.



- Dengan menggunakan gerakan seperti anak panah, masukkan jarum suntik abu-abu kecil 27G ke dalam kulit sehingga kulit dan jarum membentuk sudut siku-siku.
- Masukkan jarum suntik abu-abu kecil 27G seluruhnya ke dalam kulit. Jangan menyuntikkan langsung ke pembuluh darah.
- Suntikkan larutan dengan menekan perlahan *plunger* secara lambat dan stabil sampai semua larutan disuntikkan di bawah kulit. Suntikkan semua larutan yang diresepkan.
- Lepaskan kulit dan keluarkan jarum suntik.
- Bersihkan bagian kulit yang menjadi tempat suntikan menggunakan *alcohol swab* dengan gerakan melingkar.

H. Membuang preparat yang telah digunakan

- Setelah Anda selesai menyuntik, masukkan semua jarum suntik, vial kosong, dan *syringe* ke dalam wadah benda tajam.
- Larutan yang tidak digunakan juga harus dibuang.

Injeksi secara intramuskular harus diberikan oleh dokter atau tenaga kesehatan lainnya.

Untuk semua injeksi intramuskular, injeksi akan dilakukan oleh dokter Anda atau tenaga kesehatan lainnya.

Suntikan PROLUTEX akan diberikan ke sisi paha atau pantat. Dokter Anda atau tenaga kesehatan lainnya akan membersihkan area kulit yang akan disuntik menggunakan *alcohol swab*, dan membiarkannya mengering. Dengan menggunakan gerakan seperti anak panah, dokter Anda atau tenaga kesehatan lainnya akan memasukkan jarum besar ke dalam otot.

Dokter akan menyuntikkan larutan dengan menekan perlahan *plunger* secara lambat dan stabil sampai semua larutan disuntikkan ke dalam otot. Dokter akan menarik jarum suntik keluar dan menyeka kulit di tempat suntikan dengan *alcohol swab*.

Jika Anda menerima PROLUTEX lebih dari yang seharusnya Anda terima

Beritahukan kepada dokter atau apoteker Anda jika mengalami gejala overdosis termasuk mengantuk.

Jika Anda lupa menggunakan PROLUTEX

Suntikkan segera setelah Anda ingat dan lanjutkan seperti sebelumnya. Jangan menggandakan dosis untuk mengganti dosis yang terlupakan. Beritahukan dokter Anda apa yang telah Anda lakukan.

Jika Anda berhenti menggunakan PROLUTEX

Jangan berhenti menggunakan PROLUTEX tanpa petunjuk dokter atau apoteker Anda. Penghentian PROLUTEX secara tiba-tiba dapat menyebabkan peningkatan kecemasan, kemurungan, dan meningkatkan risiko kejang.

Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut tentang penggunaan produk ini, tanyakan kepada dokter atau apoteker Anda.

4. Efek samping yang mungkin terjadi

Seperti obat-obat lainnya, PROLUTEX dapat menyebabkan efek samping, meskipun tidak semua orang mengalaminya.

Berhenti minum obat ini dan segera dapatkan bantuan medis jika Anda memiliki gejala berikut:

- Anda mungkin menderita stimulasi ovarium yang berlebihan (gejala-gejalanya termasuk sakit perut bagian bawah, merasa haus dan mual, dan terkadang merasa sakit, buang air kecil dalam jumlah yang berkurang, peningkatan berat badan).
- Depresi.
- Menguningnya kulit dan bagian putih mata anda (*jaundice*).
- Reaksi alergi parah yang dapat menyebabkan kesulitan bernapas, pembengkakan pada muka dan tenggorokan, atau ruam paha (reaksi anafilaksis).

Efek samping yang sangat umum (terjadi pada lebih dari 1 dari 10 pasien yang diterapi):

- Nyeri, kemerahan, gatal, iritasi, atau bengkak di tempat suntikan.
- Kejang otot rahim.
- Pendarahan vagina.

Efek samping yang umum (terjadi pada 1 dari 10 pasien yang diterapi):

- Sakit kepala.
- Perut kembung.
- Sakit perut.
- Sembelit.
- Merasa sakit.
- Payudara terasa nyeri.
- Keputihan.
- Iritasi, kesemutan, atau gatal pada kulit vagina dan area sekitarnya.
- Pengerasan di sekitar area suntikan.
- Memar di sekitar tempat suntikan.
- Kelelahan (kelelahan berlebihan, lesu).

Efek samping yang tidak umum (terjadi pada 1 dari 100 pasien yang diterapi):

- Perubahan *mood*.
- Pusing.
- Insomnia (sulit tidur).

- Gangguan perut dan usus (termasuk ketidaknyamanan pada perut dan/atau nyeri tekan, berangin, nyeri kram, dan muntah).
- Ruam kulit (termasuk kulit merah dan hangat, atau timbul benjolan atau bintil gatal atau kulit kering, pecah-pecah atau melepuh atau bengkak).
- Payudara membengkak dan/atau membesar.
- Merasa panas.
- Perasaan tidak nyaman secara umum atau "merasa tidak enak badan".
- Nyeri.

Tidak diketahui (frekuensi tidak dapat diperkirakan):

Gangguan berikut, meskipun tidak dilaporkan oleh pasien dalam studi klinis menggunakan PROLUTEX, telah dijelaskan dengan progestin lain: sulit tidur (insomnia), *premenstrual like syndrome* dan gangguan menstruasi, gatal-gatal, jerawat, pertumbuhan rambut yang berlebihan, rambut rontok (kebotakan), dan penambahan berat badan.

Melaporkan efek samping

Apabila Anda mengalami salah satu efek samping tersebut, sampaikan pada dokter Anda atau tenaga kesehatan profesional. Termasuk kemungkinan efek samping yang tidak tercantum dalam *leaflet*. Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu memberikan informasi lebih lanjut terkait keamanan obat ini.

Corporate Pharmacovigilance Dexa Group

Pos: Titan Center. Jalan Boulevard Bintaro, Blok B7/B1, No.5, Bintaro Jaya, Sektor 7, Tangerang Selatan 15424, Indonesia

Email: pv@dexagroup.com

Website: www.dexagroup.com

5. Bagaimana cara penyimpanan PROLUTEX

Jauhkan dari pandangan dan jangkauan anak-anak.

Simpan di bawah 30°C.

Tidak boleh didinginkan atau dibekukan.

Simpan vial di dalam kemasan aslinya untuk melindungi dari cahaya.

Produk ini harus digunakan segera setelah pertama kali dibuka.

Larutan yang tersisa harus dibuang.

Jangan gunakan PROLUTEX setelah tanggal kedaluwarsa yang tertera pada label.

Tanggal kedaluwarsa mengacu pada hari terakhir dari bulan yang tertera.

Jangan gunakan PROLUTEX jika Anda melihat partikel dalam larutan atau jika larutan tidak jernih.

Obat-obatan tidak boleh dibuang melalui air limbah atau limbah rumah tangga. Tanyakan apoteker Anda bagaimana membuang obat yang tidak lagi diperlukan. Langkah-langkah ini akan membantu melindungi lingkungan.

6. Isi kemasan dan informasi lainnya

Apa isi kandungan PROLUTEX

Zat aktif:

Zat aktifnya adalah *progesterone*. Setiap vial (1,112 ml) mengandung 25 mg *progesterone* (konsentrasi teoretis 22,48 mg/ml).

Bahan lainnya:

Hydroxypropylbetadex, water for injection, disodium phosphate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate.

Seperti apa PROLUTEX dan isiemasannya

PROLUTEX berupa larutan jernih tidak berwarna yang dikemas dalam vial kaca tidak berwarna.

Kemasan dan Nomor Izin Edar:

Kotak, 7 vial; DK12467200143A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER.

Diproduksi oleh:
Alfasigma S.p.A
Via Enrico Fermi 1
65020 Alanno (PE) Italy

Diimpor oleh:
PT Dexa Medica
Palembang-Indonesia

Date of review: 16 Februari 2026