

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lutinus, 100 mg, tabletki dopochwowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę dopochwową zawiera 100 mg progesteronu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletkę dopochwową zawiera około 760 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dopochwowe

Tabletkę wypukłą, podłużną, w kolorze białym lub złamanej bieli z wytłoczonym napisem „FPI” po jednej stronie i „100” po drugiej stronie.

Tabletki dopochwowe dostarczane są z jednym polietylenowym aplikatorem tabletek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lutinus wskazany jest do wsparcia fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności u kobiet technikami wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies, ART).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Lutinus podaje się dopochwowo w dawce 100 mg trzy razy na dobę, zaczynając w dniu pobrania komórki jajowej. Jeśli ciąża zostaje potwierdzona, to podawanie produktu Lutinus należy kontynuować przez 30 dni.

Dzieci i młodzież

Brak odpowiedniego zastosowania produktu Lutinus u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Nie zbierano danych klinicznych dotyczących pacjentek w wieku powyżej 65 lat.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Lutinus u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Sposób podawania

Produkt Lutinus należy umieścić bezpośrednio w pochwie za pomocą dołączonego aplikatora.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Lutinus nie należy stosować u osób, u których występuje którykolwiek z następujących stanów klinicznych:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- krwawienie z pochwy nieznanego pochodzenia,
- poronienie zatrzymane lub ciąża pozamaciczna,
- ciężkie zaburzenia czynności lub choroba wątroby,
- rak lub podejrzenie raka piersi lub dróg rodnych,
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub ciężkie zakrzepowe zapalenie żył, zarówno czynne jak i przebyte w przeszłości,
- porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu Lutinus należy przerwać w przypadku podejrzenia któregośkolwiek z następujących stanów klinicznych: zawał mięśnia sercowego, zaburzenia naczyń mózgowych, tętnicze lub żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub zatorowość płucna), zakrzepowe zapalenie żył, lub zakrzepica siatkówki.

Należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjentki z depresją w wywiadzie wymagają uważnej obserwacji. W przypadku nasilenia się objawów depresji należy rozważyć przerwanie leczenia.

Progesteron może powodować, w mniejszym lub większym stopniu, zatrzymanie płynów, dlatego pacjentki ze schorzeniami, na które może mieć wpływ retencja płynów (np. padaczka, migrena, astma, zaburzenia czynności serca lub nerek), wymagają uważnej obserwacji.

U niewielkiej liczby pacjentek przyjmujących złożone leki estrogenowo-progestagenowe obserwowano zmniejszenie wrażliwości na insulinę a przez to zmniejszenie tolerancji na glukozę. Mechanizm takiego zmniejszenia jest nieznan, dlatego pacjentki z cukrzycą powinny być uważnie obserwowane podczas leczenia progesteronem.

Stosowanie steroidów płciowych może także zwiększać ryzyko zmian naczyniowych siatkówki. Dla zapobieżenia takim powikłaniom należy zachować ostrożność u pacjentek w wieku powyżej 35 lat, pacjentek palących i pacjentek z czynnikami ryzyka miażdżycy. Stosowanie produktu należy przerwać w przypadku wystąpienia epizodów przemijającego niedokrwienia, nagłych silnych bólów głowy lub zaburzeń widzenia związanych z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego lub krwotokiem siatkówkowym.

Nagłe przerwanie podawania progesteronu może powodować zwiększony niepokój, zmienność nastrojów i zwiększoną podatność na występowanie drgawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lutinus pacjentka i jej partner powinni być poddani badaniom lekarskim w celu określenia przyczyn niepłodności.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki pobudzające aktywność wątrobowego układu cytochromu-P450-3A4 [np. ryfampicyna, karbamazepina lub produkty roślinne zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*)] mogą zwiększać szybkość wydalania a tym samym zmniejszać biodostępność progesteronu.

Odwrotnie, ketokonazol i inne inhibitory cytochromu-P450-3A4 mogą zmniejszać szybkość wydalania a tym samym zwiększać biodostępność progesteronu.

Nie oceniano oddziaływania stosowanych równocześnie produktów dopochwowych na całkowity wpływ na organizm progesteronu zawartego w produkcie Lutinus. Jednak nie zaleca się stosowania produktu Lutinus z innymi produktami dopochwowymi, takimi jak produkty przeciwgrzybicze, gdyż może to zmieniać uwalnianie progesteronu z tabletek i jego wchłanianie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Tabletki dopochwowe Lutinus są wskazane wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży jako część programu leczenia technikami wspomaganego rozrodu.

Jak dotąd istnieją ograniczone i nie rozstrzygające dane dotyczące ryzyka wad wrodzonych, w tym nieprawidłowości narządów płciowych u dzieci płci męskiej i żeńskiej, w następstwie wewnątrzmacicznej ekspozycji podczas ciąży.

W osiowym badaniu klinicznym wskaźnik procentowy anomalii płodowych w następstwie 10-tygodniowej ekspozycji na produkt leczniczy Lutinus podawany w dawce 100 mg TID (trzy razy na dobę) wynosił 4,5% w grupie Lutinus TID. U 404 pacjentek zaobserwowano łącznie 7 przypadków anomalii płodowych (tzn. przetoka przełykowa, niedorozwój ucha prawego ze spodziectwem, mała aorta/niedomykalność zastawki/skrzywienie przegrody, zniekształcenie ręki, rozszczep podniebienia/rozszczep wargi, wodogłowie i holoprocencefalia/trąbka/polidaktylia). Wskaźnik procentowy anomalii płodowych obserwowany podczas badania klinicznego jest porównywalny ze wskaźnikiem procentowym takich anomalii określonym dla populacji ogólnej, aczkolwiek sumaryczna ekspozycja jest zbyt mała, aby pozwalała na wyciąganie wniosków.

W trakcie przeprowadzania osiowego badania klinicznego liczba samoistnych poronień i ciąży pozamacicznych związanych ze stosowaniem produktu Lutinus w dawce 100 mg TID wynosiła odpowiednio 5,4% i 1%.

Karmienie piersią

W mleku matek zidentyfikowano wykrywalne ilości progesteronu. Dlatego produktu Lutinus nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lutinus wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Progesteron może powodować senność i (lub) zawroty głowy, dlatego zaleca się ostrożność u kierowców i użytkowników maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentek poddawanych zapłodnieniu pozaustrojowemu najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem Lutinus są ból głowy, zaburzenia dotyczące sromu i pochwy oraz skurcz macicy, zgłaszane odpowiednio przez 1,5%, 1,5% i 1,4% pacjentek. Poniższa tabela przedstawia główne działania niepożądane u kobiet leczonych produktem Lutinus w badaniach klinicznych, uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)***
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, bezsenność	uczucie zmęczenia
Zaburzenia żołądka i jelit	rozdęcie brzucha, ból brzucha, nudności	biegunka, zaparcie	wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pokrzywka, wysypka	reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	skurcz macicy	zaburzenia dotyczące sromu i pochwy*, grzybica pochwy, zaburzenia piersi**, świąd narządów płciowych	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęki obwodowe	
---	--	------------------	--

* Po użyciu produktu Lutinus zgłaszano zaburzenia dotyczące sromu i pochwy, takie jak dyskomfort w obrębie sromu i pochwy, uczucie pieczenia w pochwie, upławy, suchość sromu i pochwy oraz krwawienie z pochwy, z łączną częstością wynoszącą 1,5%.

** W badaniach klinicznych zaburzenia piersi, takie jak ból piersi, obrzmienie piersi i tkliwość piersi, zgłaszano w pojedynczych przypadkach, z łączną częstością wynoszącą 0.4%.

*** Przypadki obserwowane po wprowadzeniu do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: +48 22 49 21 301, Fax: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Duże dawki progesteronu mogą powodować senność.

Leczenie przedawkowania polega na przerwaniu podawania produktu Lutinus i wdrożeniu właściwego leczenia objawowego i wspomagającego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Progestageny; Pochodne pregnenu (4), kod ATC: G03DA04.

Mechanizm działania

Progesteron jest występującym naturalnie steroidem wydzielanym przez jajniki, łożysko i nadnercza. W obecności odpowiedniego estrogenu progesteron przekształca endometrium proliferacyjne w endometrium sekrecyjne. Progesteron konieczny jest do zwiększenia podatności endometrium na zagnieżdżenie się zarodka. Po zagnieżdżeniu się zarodka, progesteron działa w celu podtrzymania ciąży.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odsetek utrzymanych ciąży i żywych urodzeń w następstwie 10-tygodniowego wsparcia lutealnego produktem Lutinus 100 mg TID (N=390) u pacjentek, u których dokonano przeniesienia zarodka w badaniu klinicznym III fazy, wyniósł odpowiednio 44% (95% CI 38,9;48,9) i 39,5% (95% CI 34,6;44,5).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U 12 zdrowych kobiet przed menopauzą stężenia progesteronu w surowicy zwiększyły się po podaniu tabletek dopochwowych Lutinus. W 1. dobie leczenia po podaniu produktu Lutinus trzy razy na dobę w odstępach co 8 godzin średnie C_{max} wynosiło $19,8 \pm 2,9$ ng/ml z T_{max} wynoszącym $17,3 \pm 3,0$ godziny.

Przy dawkowaniu wielokrotnym stężenia w stanie stacjonarnym były osiągnięte w ciągu około 1 doby po rozpoczęciu leczenia produktem Lutinus. Najmniejsze wartości wynoszące $10,9 \pm 2,7$ ng/ml z AUC_{0-24} wynoszącym 436 ± 43 ng*godz/ml były obserwowane w 5. dobie.

Dystrybucja

Okolo 96% do 99% progesteronu wiąże się z białkami surowicy, głównie z albuminami i globulinami wiążącymi kortykosteroidy.

Metabolizm

Progesteron metabolizowany jest głównie przez wątrobę, przeważnie do pregnandioli i pregnanolonów. Pregnandiole i pregnanolony sprzęgane są w wątrobie do metabolitów glukuronidowych i siarczanowych. Metabolity progesteronu, które wydzielane są z żółcią, mogą ulegać dekoniugacji i dalszemu metabolizmowi w jelicie poprzez redukcję, dehydroksylację i epimeryzację.

Eliminacja

Progesteron wydalany jest przez nerki i z żółcią.

Po wstrzyknięciu znakowanego progesteronu, od 50 do 60% metabolitów wydalanych jest przez nerki; około 10% wydalanych jest poprzez żółć z kałem. Całkowity odzysk znakowanego materiału stanowi 70% podanej dawki. Tylko mała ilość niezmiennego progesteronu wydalana jest z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Progesteron jest dobrze znanym naturalnym hormonem steroidowym niezbędnym w procesie rozmnażania, występującym u ludzi i zwierząt, nie wykazującym żadnego znanego działania toksycznego. Dlatego też nie przeprowadzono badań toksyczności tej postaci dopochwowej progesteronu, z wyjątkiem badań dotyczących tolerancji miejscowej i uczulania skóry.

Wykazano, że Lutinus podawany królikom dopochwowo dwa razy na dobę przez okres do 90 dni nie ma działania drażniącego. Wykazano również, że nie działa uczulająco na świnki morskie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka hydrofobowa koloidalna
Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Powidon K29/32
Kwas adypinowy
Sodu wodorowęglan
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium zawierające 3 tabletki dopochwowe

Blistry umieszczone są w tekturowych pudełkach zawierających 21 lub 90 tabletek dopochwowych z 1 polietylenowym aplikatorem tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16573

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 marca 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 stycznia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21/10/2015