

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Luteina 50, 50 mg, tabletki podjęzykowe

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 50 mg progesteronu (*Progesteronum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.  
Każda tabletkę zawiera 78 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę podjęzykowa

Tabletkę niepowlekana koloru białego, jednostronnie wklęsła.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- zaburzenia miesiączkowania spowodowane niedoborem endogenego progesteronu;
- wtórny brak miesiączki;
- zespół napięcia przedmiesiączkowego;
- czynnościowe krwawienia z dróg rodnych;
- niewydolność ciała żółtego;
- cykle bezowulacyjne;
- wspomagająco w leczeniu bezpłodności np. w zapłodnieniu *in vitro* i innych technikach wspomaganego rozrodu (ART);
- poronienia nawykowe i zagrażające z powodu niedoboru endogenego progesteronu;
- zapobieganie rozrostom endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny (np. w hormonalnej terapii zastępczej).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Dorośli

Dawkowanie progesteronu powinno być każdorazowo ustalane indywidualnie w zależności od wskazań oraz reakcji na leczenie.

- W zaburzeniach miesiączkowania i zespole napięcia przedmiesiączkowego stosuje się podjęzykowo 50 mg progesteronu 3-4 razy na dobę. W zaburzeniach cyklu miesiączkowego, zespole napięcia przedmiesiączkowego leczenie progesteronem kontynuuje się przez 3-6 kolejnych cykli.
- W zapobieganiu rozrostu endometrium (w hormonalnej terapii zastępczej) w skojarzeniu z estrogenami najczęściej stosuje się 50 mg progesteronu podjęzykowo 3-4 razy na dobę. W schemacie ciągłym sekwencyjnym produkt leczniczy stosuje się podjęzykowo przez ostatnie 12-14 dni cyklu 28-dniowego. W schemacie ciągłym złożonym progesteron podaje się

codziennie bez przerwy. Dawka progesteronu powinna być uzależniona od dawki estrogenów, tak aby zapewnić ochronę endometrium przed proliferacyjnym działaniem estrogenów.

- W próbie progesteronowej we wtórnym braku miesiączki progesteron stosuje się podjęzykowo 50 mg 3-4 razy na dobę. Krwawienie powinno wystąpić w ciągu 7-10 dni od zaprzestania leczenia.
- W leczeniu czynnościowych krwawień z dróg rodnych 50 mg progesteronu podjęzykowo 3-4 razy na dobę. Leczenie należy kontynuować przez kolejne 2-3 miesiące od 15 do 25 dnia cyklu.
- W poronieniach nawykowych i zagrażających, cyklach bezowulacyjnych i indukowanych 100 mg progesteronu podjęzykowo 3-4 razy na dobę. W przypadku poronień nawykowych suplementację progesteronu należy rozpocząć w cyklu, w którym planowane jest zajście w ciążę, a nawet wcześniej. Należy ją kontynuować nieprzerwanie do ok. 18 - 22 tygodnia ciąży.
- W programach zapłodnienia *in vitro* 100 do 150 mg progesteronu podjęzykowo 3-4 razy na dobę.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności. Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Luteina, tabletki podjęzykowe u dzieci i młodzieży.

Droga podania

Podanie podjęzykowe

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Żółtaczka cholestatyczna.
- Zespół Rotor'a i zespół Dubin-Johnson'a.
- Nowotwory piersi i narządu rodnego.
- Przebyty lub aktualny epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Czynne lub ostatnio przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego).
- Poronienia oraz obecność resztek po poronieniu w jamie macicy.
- Produktu leczniczego, tabletki podjęzykowe nie należy również stosować w okresie karmienia piersią.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić dokładny wywiad, także rodzinny, badanie ginekologiczne, palpacyjne badanie piersi i ocenić rozmaz cytoonkologiczny z szyjki macicy.
- W przypadku krwawień z macicy przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić postępowanie diagnostyczne celem wykluczenia organicznych przyczyn krwawienia.
- Pacjentki z depresją w wywiadzie powinny być pod szczególną kontrolą, ponieważ progesteron może wpływać na nasilenie stanów depresyjnych. W przypadku wystąpienia silnej depresji produkt leczniczy należy odstawić.
- Pacjentki z chorobami wątroby powinny być pod szczególną kontrolą. Produktu leczniczego nie należy stosować w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby. U osób z cukrzycą lub upośledzoną tolerancją glukozy progesteron może zmniejszać tolerancję glukozy.
- Szczególnie ostrożnie stosować u pacjentek po przebytych zaburzeniach zakrzepowo-zatorowych.
- Pacjentki powinny być pod stałą kontrolą lekarską, konieczne jest przeprowadzanie okresowych badań. Należy poinformować pacjentki o konieczności zgłaszania zauważonych zmian w piersiach.

- Produkt leczniczy Luteina 50 nie wykazuje skuteczności antykoncepcyjnej. W przypadku przyjmowania progesteronu ze wskazań innych niż związane z prokreacją należy równocześnie stosować środki antykoncepcyjne.
- Produkt zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm progesteronu może zostać przyspieszony poprzez skojarzone podawanie substancji indukujących enzymy cytochromu P450, takie jak: przeciwdrgawkowe produkty lecznicze, przeciwważki, produkty lecznicze, produkty ziołowe.

Nie stwierdzono mających znaczenie kliniczne interakcji progesteronu z innymi produktami leczniczymi.

W badaniach *in vitro* wykazano, że produkty lecznicze zmniejszające aktywność cytochromu P450 (np. ketokonazol), mogą spowalniać metabolizm progesteronu. Kliniczne znaczenie tego oddziaływania nie jest znane.

Stosowanie progesteronu może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu.

#### 4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Progesteron może być bezpiecznie stosowany w I trymestrze ciąży. Nie wykazuje działania maskulinizującego, wirylicyzującego, kortykosteroidowego i anabolicznego. Brak dostatecznej ilości danych klinicznych dotyczących stosowania progesteronu w II i III trymestrze ciąży.

##### Karmienie piersią

Stosowanie progesteronu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane ze względu na przenikanie hormonu do mleka matki.

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo czy leczenie progesteronem wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn i sprawność psychofizyczną.

#### 4.8. Działania niepożądane

Progesteron jako endogeny hormon na ogół nie powoduje działań niepożądanych, za wyjątkiem objawów występujących w przypadku jego przedawkowania.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), według poniższej skali: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10,000$ ).

Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	nudności
	Rzadko	suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	żółtaczkę cholestatyczną
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	zmiany masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	senność; bóle i zawroty głowy
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia koncentracji i uwagi, uczucie lęku, depresja

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	nieprawidłowe krwawienia z narządu rodnego, plamienia, brak miesiączki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	zaczerwienienie skóry, trądzik, reakcje alergiczne
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	krwawienie z dziąseł, zaburzenia zakrzepowe

### 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: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### 4.9. Przedawkowanie

Najczęstsze objawy przedawkowania progesteronu to: senność, zawroty głowy, nudności, depresja. Po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego objawy te na ogół ustępują samoistnie. W przypadku przedawkowania należy odstawić produkt leczniczy i zastosować leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny, pochodne pregnenu, kod ATC: G03DA04

Mechanizm działania

Progesteron w produkcie Luteina 50 jest syntetycznie otrzymywanym naturalnym hormonem ciała żółtego jajnika. W warunkach fizjologicznych progesteron jest wytwarzany w złuteinizowanych komórkach ziarnistych ciała żółtego jajnika, w zespólni kosmków łożyska od około 14-18 tygodnia ciąży, w warstwie pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy oraz w ośrodkowym układzie nerwowym. Ciało żółte jajnika wytwarza progesteron w drugiej fazie cyklu płciowego w ilościach wzrastających od około 5 do 55 mg na dobę w 20-22 dniu cyklu i zmniejszających się do 27 dnia cyklu. Wydzielanie progesteronu przez ciało żółte odbywa się pulsacyjnie.

Działanie farmakodynamiczne

- W organizmie kobiety progesteron działa poprzez specyficzne receptory zlokalizowane m.in. w macicy, gruczołach sutkowych, OUN i przysadce mózgowej. Ludzki receptor dla progesteronu występuje jako dwie izoformy: PR-A i PR-B (PR- progesteron). PR-A może pełnić rolę zarówno inhibitora, jak i aktywatora transkrypcji, co tym samym umożliwia różne działania tkankowe. Najważniejsze efekty oddziaływania progesteronu na narząd rodny to: ułatwianie owulacji, poprzez dokonywanie proteolizy ściany pęcherzyka Graafa; sekrecyjna przemiana endometrium, umożliwiająca implantację zapłodnionego jaja; hamowanie nadmiernego wzrostu endometrium spowodowanego oddziaływaniem estrogenów; cykliczne zmiany w nabłonku jajowodów, szyjki macicy i pochwy. Progesteron działa synergistycznie z estrogenami na gruczoł sutkowy, pobudzając wzrost zrazików gruczołowych i nabłonka przewodów oraz uczestnicząc w ekspresji receptorów niezbędnych do karmienia piersią. Progesteron jest hormonem niezbędnym do utrzymania ciąży przez cały okres jej trwania: hamuje odpowiedź immunologiczną matki na antygeny płodu, jest substratem do produkcji gliko- i mineralokortykosteroidów płodu, inicjuje poród, znosi samoistną czynność skurczową ciężarnej macicy.
- Inne metaboliczne efekty oddziaływania progesteronu to: podwyższanie temperatury ciała, stymulacja oddychania, zmniejszanie stężenia aminokwasów w osoczu, zwiększanie stężenia

glukagonu i obniżanie działania hipoglikemizującego insuliny, zwiększanie wydalania wapnia i fosforu, działanie przeciwandrogenne, polegające na blokowaniu aktywności 5-alfa reduktazy, przekształcającej testosteron w dihydrotestosteron, i receptorów androgenów, działanie diuretyczne poprzez blokowanie działania aldosteronu w cewce dalszej nefronu.

- Prekursorem progesteronu jest cholesterol syntetyzowany z acetylokoenzymu A (acetyloCoA) oraz pochodzący z lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). W błonie wewnętrznej mitochondriów cholesterol pod wpływem LH (hormon luteinizujący, lutropina) ulega konwersji do pregnenolonu, który jest bezpośrednim prekursorem progesteronu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

- Po podaniu podjęzykowym część progesteronu jest wchłaniana w jamie ustnej. Ilość wchłonięta w błonie śluzowej jamy ustnej omija efekt pierwszego przejścia. Podczas pierwszej godziny po podaniu średnie stężenie w surowicy otrzymane dla postaci podjęzykowej jest wyższe niż dla postaci podawanej doustnie. Część progesteronu, który nie zostanie zaabsorbowany w błonie śluzowej jamy ustnej, zostaje połknięta i ta część zostaje wchłonięta w przewodzie pokarmowym. Farmakokinetyka po połknięciu jest taka sama jak farmakokinetyka po podaniu doustnym, w którym występuje metabolizm pierwszego przejścia.

### Metabolizm

- Metabolizm progesteronu odbywa się głównie w wątrobie (w przypadku podania doustnego około 90% hormonu podlega efektowi pierwszego przejścia, dawka wchłonięta podjęzykowo omija układ wrotny). Metabolity w postaci pregnanedioli i pregnanololi są przekształcane w wątrobie do glukuronianów oraz siarczanów. Metabolity progesteronu, które są wydalane przez drogi żółciowe mogą ulegać dalszym przemianom w reakcjach redukcji, dehydroksylacji oraz epimeryzacji. Metabolity są usuwane głównie drogami żółciowymi i moczowymi. Metabolity usuwane drogami żółciowymi mogą ulegać dalszym przemianom w wątrobie lub usuwane są z kałem.

### Eliminacja

- Około 96-99% progesteronu występuje w postaci związanej z białkami osocza – w około 50-54% z albuminami i w 43-48% z transkortyną (globulina wiążąca kortykosteroidy CBG). Progesteron dobrze wchłania się po podaniu podjęzykowym. Po podaniu podjęzykowym 100 mg progesteronu hormon osiąga maksymalne stężenia w osoczu po ok. 1-4 godzinach, a po dawce 200 mg po około 2-6 godzinach. Okres półtrwania progesteronu podanego drogą podjęzykową (podobnie jak doustną) wynosi około 6-7 godzin.
- Po podaniu podjęzykowym 100 mg progesteronu uzyskano zwiększenie stężenia hormonu w osoczu średnio do 13,5 ng/ml.
- Uważa się, że stężenie progesteronu mierzone w połowie fazy lutealnej cyklu niezbędny do dokonania przemiany sekrecyjnej endometrium powinno wynosić około 12-15 ng/ml. Często jednak zdarza się, że stężenie progesteronu w osoczu nie koreluje ze stanem histologicznym endometrium. Aby rozpoznać niewydolność fazy lutealnej, oprócz oznaczenia stężenia progesteronu w surowicy, należy potwierdzić badaniem histopatologicznym opóźnienie dojrzewania endometrium o przynajmniej 3 dni w stosunku do wyliczonego dnia cyklu. Istotne jest również skrócenie czasu trwania fazy lutealnej poniżej 10 dni.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

- Progesteron podawany podjęzykowo, nie był badany pod względem rakotwórczości u zwierząt. U samic myszy, po podaniu podskórnym progesteronu, wykryto raka sutka, nowotworu z komórek warstwy ziarnistej jajnika oraz mięsaka zrębu endometrium. U psów, którym progesteron podawany był domięśniowo przy przedłużonym czasie podawania, w dawkach wielokrotnie przekraczających naturalne stężenia hormonu dla poszczególnych gatunków a które nie są

dawkami stosowanymi w leczeniu u ludzi, wykryto rozrost nowotworów oraz łagodne i złośliwe nowotwory sutków.

- W badaniach *in vitro*, dotyczących mutacji punktowych i uszkodzeń chromosomalnych, progesteron nie wykazuje genotoksyczności. W badaniach *in vivo* na myszach, przy stosowaniu dawek doustnych, wielokrotnie przekraczających dawki stosowane w leczeniu u ludzi, 1000 mg/kg oraz 2000 mg/kg wykazano uszkodzenia chromosomalne.
- Egzogennie podawany progesteron powodował zahamowanie owulacji w wielu gatunków zwierząt, z czego można wnioskować, że progesteron podawany w dużych dawkach przez dłuższy okres czasu może wpływać na płodność do momentu zaprzestania leczenia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

laktoza jednowodna,  
skrobia ziemniaczana,  
powidon K-25,  
etyloceluloza,  
talk,  
magnezu stearynian,  
wanilina.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PA/Aluminium/PVC//Aluminium lub pojemnik z tworzywa sztucznego z plombą gwarancyjną, w tekturowym pudełku.  
30 tabletek w blistrze.  
30 tabletek w pojemniku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Tabletkę należy zażyć bezpośrednio po wyjęciu z opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/2674

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

28.06.1999 r./ 05.11.2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**