

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Luteina, 200 mg, tabletki dopochwowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki dopochwowa zawiera 200 mg progesteronu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dopochwowe.

Okrągłe tabletki o średnicy 12 mm, w kolorze białym lub złamanej bieli.

Tabletki dopochwowe dostarczane są z jednym aplikatorem tabletek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Luteina jest wskazana:

- w programach zapłodnienia *in vitro*.
- zapobieganie rozrostom endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny (np. w hormonalnej terapii zastępczej).
- w zapobieganiu porodom przedwczesnym u kobiet w ciąży pojedynczej, z krótką szyjką macicy (w badaniu ultrasonograficznym, szyjka macicy w połowie II trymestru ≤ 25 mm) i (lub) ze spontanicznymi porodami przedwczesnymi w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dla dawek innych niż 200 mg dostępne są tabletki dopochwowe o mocy 50 mg i 100 mg.

Dorośli

Dawkowanie progesteronu powinno być każdorazowo ustalane indywidualnie w zależności od wskazań oraz odpowiedzi terapeutycznej.

W programach zapłodnienia *in vitro* stosuje się 200-400 mg progesteronu 2 razy na dobę dopochwowo.

Leczenie kontynuuje się do 77 dnia po transferze zarodka.

Zakończenie terapii powinno następować poprzez stopniowe zmniejszenie podawanej dawki leku.

Dawką zapewniającą odpowiednią ochronę endometrium jest 200 mg dziennie przez 12 dni lub 100-200 mg dziennie w terapii ciągłej codziennie.

W zapobieganiu porodom przedwczesnym u kobiet w ciąży pojedynczej z krótką szyjką macicy i (lub) ze spontanicznymi porodami przedwczesnymi w wywiadzie stosuje się dopochwowo 200 mg progesteronu raz na dobę od około 20. tygodnia ciąży do 34. tygodnia ciąży.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Luteina, tabletki dopochwowe u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt Luteina, tabletki dopochwowe należy umieścić bezpośrednio w pochwie za pomocą dołączonego aplikatora.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Luteina, tabletki dopochwowe 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.
- Niezdiagnozowanego pochodzenia krwawienie z narządów płciowych,
- Poronienie zatrzymane, ciąża pozamaciczna,
- Ciężka niewydolność wątroby,
- Guzy wątroby,
- Podejrzanie lub zdiagnozowanie nowotworu narządów płciowych lub piersi,
- Choroby zakrzepowo-zatorowe, aktywne lub w wywiadzie,
- Krwotok mózgowy,
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Należy uważnie monitorować pacjentkę, jeśli w wywiadzie występują żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.
- Jeśli u pacjentki występuje krwawienie z macicy, nie należy przepisywać tego produktu leczniczego przed ustaleniem jego przyczyny, w szczególności przed przeprowadzeniem badań trzonu macicy.
- Z uwagi na ryzyko metaboliczne oraz ryzyko wystąpienia zakrzepicy, których nie można całkowicie wykluczyć, należy przerwać podawanie produktu leczniczego w przypadku:
 - zaburzeń widzenia, w tym ograniczenia widzenia, diplopii oraz zmian naczyniowych siatkówki,
 - zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub zakrzepowych bez względu na miejsce ich występowania,
 - ciężkich bólów głowy.
- Jeśli podczas leczenia pacjentki wystąpi brak miesiączki, należy upewnić się, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Wymagane badania lekarskie

Przed przystąpieniem lub wznowieniem stosowania hormonalnej terapii zastępczej należy zebrać pełny wywiad indywidualny i rodzinny pacjentki. Przy badaniu lekarskim (w tym badaniu podbrzusza oraz piersi) należy kierować się informacjami uzyskanymi z wywiadów medycznych oraz uwzględnić przeciwwskazania i ostrzeżenia.

W toku leczenia zaleca się prowadzenie regularnych dodatkowych badań, a ich częstotliwość i charakter należy dostosować do indywidualnej sytuacji pacjentki oraz ryzyka. Należy poinformować pacjentki o konieczności zgłaszania się do lekarza w przypadku zauważenia zmian w obrębie piersi. Badania, w tym mammografię, należy prowadzić zgodnie z obecną standardową praktyką zapobiegania schorzeń u zdrowych kobiet uwzględniając indywidualne potrzeby kliniczne pacjentek.

Progesteron należy stosować ostrożnie u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjentki z depresją powinny być pod szczególną kontrolą, ponieważ progesteron może nasilać objawy choroby.

Progesteron może powodować zatrzymywanie płynów w organizmie. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentek ze schorzeniami, których objawy mogą być nasilone w wyniku retencji płynów (np. padaczka, migrena, astma, zaburzenia czynności serca lub nerek).

Obserwowano obniżenie wrażliwości na insulinę u pacjentek stosujących leki zawierające połączenie estrogenów z progesteronem. Mechanizm jest nieznan. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentek z cukrzycą lub zdiagnozowaną insulinoopornością.

Stosowanie sterydów płciowych może zwiększać ryzyko zmian naczyniowych siatkówki. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentek w wieku >35 lat, palących papierosy oraz u osób z czynnikami ryzyka miażdżycy. Stosowanie powinno zostać zakończone w przypadku krótkotrwałych zdarzeń niedokrwiennych, pojawienia się nagłych silnych bólów głowy lub zaburzeń widzenia związanych z obrzękiem siatkówki lub krwotoku.

Nagłe przerwanie stosowania progesteronu może powodować zwiększony niepokój, zmienność nastroju, oraz drgawki.

Należy poinformować pacjentki o konieczności zgłaszania zauważonych przez nie zmian w piersiach.

Przerost endometrium

W przypadku kobiet z nieuszkodzonym endometrium na wczesnym etapie leczenia może wystąpić regularne krwawienie z odstawienia przypominające krwawienie miesięczne, które następnie ulega zmniejszeniu lub ustępuje wraz z postępem atrofii endometrium w związku z długotrwałym leczeniem. W przypadku braku wystąpienia krwawienia z odstawienia, przerost endometrium powinien zostać wykluczony przez zastosowanie odpowiednich środków.

Podczas pierwszych kilku miesięcy leczenia mogą występować krwawienia śródcykliczne lub plamienia. Jeśli krwawienie to wystąpi w późniejszym czasie podczas leczenia lub będzie utrzymywało się po zakończeniu leczenia, należy ustalić przyczynę tego krwawienia i jeśli zajdzie potrzeba należy przeprowadzić biopsję endometrium, aby wykluczyć obecność złośliwych zmian rozrostowych.

Ryzyko związane ze stosowaniem terapii skojarzonej zawierającej estrogeny i gestageny jako terapii hormonalnej opisane jest szczegółowo w charakterystykach produktów leczniczych poszczególnych produktów zawierających estrogen.

Produkt Luteina nie wykazuje skuteczności antykoncepcyjnej. W przypadku przyjmowania progesteronu we wskazaniach innych niż związane z prokreacją, należy równocześnie stosować środki antykoncepcyjne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze znane z indukcji enzymów cytochromu P450-3A4, takie jak barbiturany, produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina), ryfampicyna, fenylobutazon, spironolakton, gryzeofulwina, niektóre antybiotyki (ampicylina, tetracyliny) oraz produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą zwiększać eliminację progesteronu. Ketokonazol i inne inhibitory enzymów cytochromu P450-3A4 mogą zwiększać biodostępność progesteronu.

Progesteron może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych funkcji wątroby i (lub) działanie układu endokrynnego.

Progesteron może powodować zmniejszenie tolerancji glukozy i w związku z tym może zwiększać odporność na insulinę lub odporność na inne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe stosowane u pacjentów z cukrzycą.

Progesteron może hamować metabolizm cyklosporyny, a tym samym zwiększać jej stężenie we krwi nawet do poziomu mogącego powodować toksyczność.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu jednoczesnego stosowania innych leków dopochwowych z tabletkami dopochwowymi zawierającymi progesteron. Nie zaleca się do

stosowania z innymi lekami stosowanymi dopochwowo, w szczególności np. lekami przeciwwgrzybiczymi, ponieważ może to zmienić uwalnianie i absorpcję progesteronu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Progesteron może być bezpiecznie stosowany w I trymestrze ciąży. Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania progesteronu w II i III trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych na temat przenikania progesteronu i jego metabolitów do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono szczegółowych badań na temat przenikania progesteronu do mleka ludzkiego. Kobiety nie powinny stosować produktu leczniczego Luteina w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak szkodliwego wpływu na płodność. Produkt leczniczy wskazany w leczeniu niepłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Progesteron podawany dopochwowo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W przypadku pojawienia się działań niepożądanych takich jak senność, zaburzenia koncentracji i uwagi, zawroty głowy nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W badaniu klinicznym z zastosowaniem progesteronu podawanego dopochwowo, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, zaburzenia sromu i pochwy, skurcze macicy, odpowiednio u 1,5%, 1,5% i 1,4% pacjentów.

Tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs – MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbyst często (>1/1000 do <1/100)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy, Senność	Zmęczenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcia, Ból brzucha, Nudności	Biegunka, Zaparcia	Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka, Wysypka	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Skurcze macicy	Zaburzenia sromu i pochwy*, Grzybica pochwy, Zaburzenia sutka** Świąd	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk	

* Zaburzenia sromu i pochwy takie jak uczucie dyskomfortu, pieczenie, upławy, suchość, krwawienie z pochwy, obserwowano u 1,5% pacjentek przyjmujących progesteron dopochwowo.

** Zaburzenia sutka, takie jak ból, obrzęk i tkliwość były obserwowane sporadycznie u 0,4% pacjentek przyjmujących progesteron dopochwowo.

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, depresja.

Po zmniejszeniu dawki leku objawy te na ogół ustępują samoistnie.

W niektórych przypadkach może być konieczne zaprzestanie podawania leku i wdrożenie właściwego leczenia objawowego i podtrzymującego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Progesteron w produkcie Luteina, 200 mg, tabletki dopochwowe jest syntetycznie otrzymywanym hormonem identycznym z naturalnym hormonem ciała żółtego jajnika.

Mechanizm działania

W warunkach fizjologicznych progesteron wytwarzany jest 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. Prekursorem progesteronu jest cholesterol syntetyzowany z acetylo-CoA oraz pochodzący z lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). W błonie wewnętrznej mitochondriów cholesterol pod wpływem LH ulega konwersji do pregnenolonu, który jest bezpośrednim prekursorem progesteronu. Ciało żółte jajnika wytwarza progesteron w drugiej fazie cyklu owulacyjnego w ilościach wzrastających od około 5 do 55 mg na dobę w 20-22 dniu cyklu i zmniejszając się do 27. dnia cyklu. Wydzielanie progesteronu przez ciało żółte odbywa się pulsacyjnie.

W organizmie kobiety progesteron działa poprzez specyficzne receptory zlokalizowane m.in. w macicy, gruczołach sutkowych i ośrodkowym układzie nerwowym, w tym w przysadce mózgowej.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Najważniejsze efekty oddziaływania progesteronu w układzie rozrodczym to: umożliwienie owulacji poprzez nasilenie proteolizy ścianek pęcherzyka Graafa, sekrecyjna przemiana endometrium umożliwiająca implantację zapłodnionego jaja, hamowanie nadmiernego rozrostu endometrium pod wpływem działania estrogenów, cykliczne zmiany w nabłonku jajowodów, szyjki macicy i pochwy. Progesteron działa synergistycznie z estrogenami na gruczoł sutkowy pobudzając wzrost pęcherzyków gruczołowych i nabłonka przewodów oraz uczestnicząc w ekspresji receptorów niezbędnych do wywołania laktacji.

Progesteron jest hormonem niezbędnym do utrzymania ciąży przez cały okres jej trwania: hamuje odpowiedź immunologiczną matki na antygeny płodu, jest substratem do wytwarzania glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów płodu. Ponadto progesteron hamuje samoistną

czynność skurczową ciężarnej macicy oraz jest konieczny do uruchomienia procesów inicjujących poród.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Progesteron jest powszechnie stosowany w technikach wspomaganego rozrodu, m.in. w programach zapłodnienia *in vitro*. Jego skuteczność w tym wskazaniu została wykazana w licznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Niska częstość i umiarkowane nasilenie działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych pozwala stwierdzić, że progesteron charakteryzuje się wysokim poziomem bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dopochwowym 100 mg progesteronu hormon osiąga maksymalne stężenia w osoczu po około 6 godzinach od podania i stężenia te wynoszą średnio $10,9 \pm 4,2$ ng/ml. Po podaniu dopochwowym 200 mg progesteronu hormon osiąga maksymalne stężenia w osoczu w czasie od 2 do 6 godzin. Średnie stężenie progesteronu we krwi po podaniu 200 mg dopochwowo wynosi około 9 ng/ml i utrzymuje się na tym poziomie nawet do 24 godzin.

Dystrybucja

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

Po podaniu dopochwowym progesteron jest bezpośrednio transportowany do błony śluzowej macicy. Stężenia progesteronu w endometrium po podaniu dopochwowym są wyższe niż po podaniu domięśniowym. Z endometrium progesteron jest stopniowo uwalniany do krążenia.

Metabolizm

Progesteron metabolizowany jest głównie przez wątrobę, przeważnie do pregnandioli i pregnanolonów. Pregnandiole i pregnanolony sprzęgane są w wątrobie do pochodnych glukuronidowych i siarczanowych.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji progesteronu podawanego dopochwowo wynosi około 13 godzin. Progesteron wydalany jest głównie przez nerki. Niewielka ilość niezmienionego progesteronu wydalana jest z żółcią.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wykazano, że stężenia progesteronu w osoczu pomiędzy 12-15 ng/ml, odpowiadające wczesnej fazie lutealnej, są wystarczające do dokonania przemiany sekrecyjnej endometrium i utrzymania ciąży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Progesteron jest dobrze znanym naturalnym hormonem steroidowym niezbędnym w procesie rozmnażania, występującym u ludzi i zwierząt, niewykazującym żadnego znanego działania toksycznego, chyba, że byłby podawany w dawkach znacznie przekraczających dawki terapeutyczne. W badaniach tolerancji miejscowej przeprowadzonych na królikach wykazano, że produkt Luteina, 100 mg, tabletki dopochowowe podawany 2 razy na dobę przez 28 dni nie działał drażniąco.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Kroscarmeloza sodowa

Hypromeloza
Kwas cytrynowy jednowodny
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 10 tabletek dopochwowych. Blistry umieszczone są w tekturowym pudełku zawierającym 30 tabletek dopochwowych lub 60 tabletek dopochwowych z 1 aplikatorem oznakowanym aplikator dopochwowy 200.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21316

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.07.2013
Data przedłużenia pozwolenia: 05.02.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO