

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Luteina, 50 mg, tabletki dopochwowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką dopochwowa zawiera 50 mg progesteronu (*Progesteronum*).

Produkt zawiera laktozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dopochwowa.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Luteina jest wskazany:

- W stanach niedoboru endogennego progesteronu w postaci zaburzeń cyklu miesięczkowego, bolesnego miesięczkowania, cykli bezowulacyjnych, zespołu napięcia przedmiesiączkowego i czynnościowych krwawień macicznych.
- W leczeniu endometriozy.
- W programach zapłodnienia *in vitro*.
- W leczeniu niepłodności związanej z niedomogą lutealną.
- W leczeniu poronień nawykowych i zagrażających.
- W leczeniu niewydolności fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego.
- W ramach hormonalnej terapii zastępczej, u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą, w celu ochrony endometrium.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dla dawek innych niż 25 i 50 mg dostępne są tabletki dopochwowe o mocy 100 mg i 200 mg.

W przypadku konieczności podania dawki 25 mg, tabletkę dopochwową 50 mg należy podzielić na dwie równe części z wykorzystaniem linii podziału i aplikować jednorazowo połowę tabletki.

Dorośli

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

W zaburzeniach cyklu miesięczkowego, bolesnym miesięczkowaniu, zespole napięcia przedmiesiączkowego, niewydolności fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego stosuje się dopochwowo 25 do 50 mg progesteronu 2 razy na dobę w drugiej fazie cyklu miesięczkowego (naturalnego lub odtworzonego) przez 10-12 dni.

W zaburzeniach cyklu miesięczkowego, bolesnym miesięczkowaniu, zespole napięcia przedmiesiączkowego leczenie progesteronem kontynuuje się przez 3-6 kolejnych cykli.

W niewydolności fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego leczenie progesteronem należy prowadzić do wystąpienia menopauzy.

W hormonalnej terapii zastępczej w skojarzeniu z estrogenami stosuje się 50 do 100 mg progesteronu dopochwowo 2 razy na dobę w terapii sekwencyjnej od 15. do 25. dnia cyklu lub w terapii ciągłej codziennie.

W próbie progesteronowej we wtórnym braku miesiączki progesteron stosuje się dopochwowo w dawce 50 mg 2 razy na dobę przez 5-7 dni. Krwawienie powinno wystąpić w ciągu 7-10 dni od zaprzestania podawania progesteronu.

W leczeniu czynnościowych krwawień z dróg rodnych stosuje się 50 mg progesteronu dopochwowo 2 razy na dobę przez 5-7 dni. Leczenie należy kontynuować przez kolejne 2-3 miesiące podając progesteron w dawce 25 do 50 mg 2 razy na dobę dopochwowo od 15. do 25. dnia cyklu.

W endometriozie stosuje się 50 do 100 mg progesteronu 2 razy na dobę dopochwowo w terapii ciągłej przez okres 6 miesięcy.

W poronieniach nawykowych i zagrażających stosuje się dopochwowo 200 do 400 mg progesteronu 2 razy na dobę.

W przypadku poronień nawykowych suplementację progesteronu należy rozpocząć w cyklu, w którym planowane jest zaiskrzenie w ciąży. Leczenie należy kontynuować nieprzerwanie do 18. – 22. tygodnia ciąży.

W cyklach bezowulacyjnych i indukowanych stosuje się dopochwowo 50 do 150 mg progesteronu 2 razy na dobę.

W programach zapłodnienia *in vitro* stosuje się 200 do 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 produktu leczniczego.

Produkt Luteina, tabletki dopochwowe należy umieścić bezpośrednio w pochwie.

Dzieci i młodzież

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Luteina, tabletki dopochwowe u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt Luteina, tabletki dopochwowe należy umieścić bezpośrednio w pochwie.

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.
- Niezdiagnozowane krwawienie z narządów płciowych
- Poronienie zatrzymane, ciąża pozamaciczna,
- Ciężka niewydolność wątroby,
- Guzy wątroby,
- Podejrzenie lub zdiagnozowanie nowotworu narządów płciowych lub piersi,
- Choroby zakrzepowo-zatorowe, czynne lub w wywiadzie,

- Krwotok mózgowy,
- Porfiria.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli sekwencja leczenia zostanie rozpoczęta zbyt wcześnie w miesiącu, w szczególności przed 15. dniem cyklu, cykl może ulec skróceniu lub może wystąpić krwawienie.

- Należy bardzo dokładnie kontrolować pacjentkę, u której w wywiadzie stwierdzono 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.
 - Ze względu 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 u pacjentki nie wystąpi miesiączka, należy upewnić się, czy nie jest ona 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 trakcie 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 nieznany. Dlatego należy zachować ostrożność, podczas stosowania u pacjentek z cukrzycą lub zdiagnozowaną insulinoopornością.

Stosowanie steroidów płciowych może zwiększać ryzyko zmian naczyniowych siatkówki. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentek > 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 zmianach 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 ze postępem atrofik endometrium w związku z długotrwałym leczeniem. W przypadku braku wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy wykluczyć przerost endometrium przez zastosowanie odpowiednich metod.

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 ze wskazań innych niż związane z prokreacją należy równocześnie stosować środki antykoncepcyjne.

4.5. Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze znane z indukcji enzymów cytochromu P450-3A4, takie jak barbiturany, produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenylobutazon, spinolakton, gryzeofulwina, niektóre antybiotyki (ampicylina, tetracykliny) 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 czynności 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. Nie wykazuje działania maskulinizującego, wirylicyzującego, kortykosteroidowego i anabolicznego. Brak dostatecznej dokumentacji klinicznej dotyczącej stosowania progesteronu w II i III trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania progesteronu i jego metabolitów do mleka kobiet. Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących przenikania progesteronu do mleka kobiet. 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 pkt 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, odpowiednio.

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)	Niezbyt 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	Reacje 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 tklliwość 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 (4), kod ATC: G03DA04.

Progesteron w produkcie leczniczym Luteina jest syntetycznie otrzymywanym naturalnym hormonem ciała żółtego jajnika.

Mechanizm działania

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 pasmowej i siatkowej 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 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.

W organizmie kobiety progesteron działa poprzez specyficzne receptory zlokalizowane, m.in. w macicy, gruczołach sutkowych, w ośrodkowym układzie nerwowym i przysadce mózgowej. Ludzki receptor dla progesteronu występuje jako dwie izoformy: PR-A i PR-B. Receptor PR-A może pełnić rolę zarówno inhibitora, jak i aktywatora transkrypcji, co tym samym umożliwia różne działania tkankowe.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Najważniejsze efekty oddziaływania progesteronu na narząd rodny to: umożliwienie owulacji, poprzez nasilenie proteolizy ściany pęcherzyka Graafa; sekrecyjna przemiana endometrium, umożliwiającą 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 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. Progesteron hamuje samoistną czynność skurczową ciężarnej macicy oraz jest konieczny do uruchomienia mechanizmów inicjujących poród.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W licznych kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że progesteron jest skutecznym środkiem w terapii schorzeń związanych z niedoborem endogennego hormonu. Wykazano również jego skuteczność w zapobieganiu nadmiernemu rozrostowi endometrium. Terapia progesteronem jest skuteczna w leczeniu niepłodności związanej z niedoborem endogennego hormonu, w leczeniu cykli bezowulacyjnych i w indukowaniu owulacji. Wykazano również skuteczność progesteronu

w poronieniach nawykowych i zagrażających. Progesteron powszechnie stosowany jest w technikach wspomaganego rozrodu, m.in. w programach zapłodnienia *in vitro*.

Mała 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 ok. 6-7 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 ok. 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 ok. 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. Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

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 kukurydziana
Kwas cytrynowy jednowodny
Magnezu stearynian
Hypromeloza

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVdC Foil zawierające 15 tabletek.
2 blistry w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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 9534

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.08.2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.08.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO