

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Luteina 50; 50 mg, tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Tabletka zawiera 50 mg progesteronu (*Progesteronum*).

Produkt zawiera laktozę.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki podjęzykowe

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania:

- zaburzenia miesiączkowania spowodowane niedoborem endogennego 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;
- poronienia nawykowe i zagrażające z powodu niedoboru endogennego progesteronu;
- zapobieganie rozrostom endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny (np. w hormonalnej terapii zastępczej);

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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 x na dobę. W zaburzeniach cyklu miesiączkowego, zespole napięcia przedmiesiączkowego leczenie progesteronem kontynuuje się przez 3-6 kolejnych cykli.

- W zapobieganiu rozrostowi endometrium (w hormonalnej terapii zastępczej) w skojarzeniu z estrogenami najczęściej stosuje się 50 mg progesteronu podjęzykowo 3-4 x na dobę. W schemacie ciągłym sekwencyjnym produkt 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 w dawce 50 mg 3-4 x na dobę. Krwawienie powinno wystąpić w ciągu 7-10 dni od zaprzestania leczenia.

- W leczeniu czynnościowych krwawień z dróg rodnych stosuje się 50 mg progesteronu podjęzykowo 3-4 x 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 stosuje się 100 mg progesteronu podjęzykowo 3-4 x 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 - 20 tygodnia ciąży.

- W programach zapłodnienia *in vitro* stosuje się 100 do 150 mg progesteronu podjęzykowo 3-4 x na dobę.

Stosowanie leku u dzieci:

Leku nie stosuje się u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Żółtaczka cholestatyczna.
- Zespół Rotor'a i zespół Dubin-Johnsona.
- 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.

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 lek należy odstawić.

Pacjentki z chorobami wątroby powinny być pod szczególną kontrolą. Produktu 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 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, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy - galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metabolizm progesteronu może zostać przyspieszony poprzez skojarzone podawanie substancji indukujących enzymy cytochromu P-450, takie jak: leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwwzakaźne, mieszanki ziołowe.

Nie stwierdzono mających znaczenie kliniczne interakcji progesteronu z innymi lekami.

W badaniach *in vitro* wykazano, że leki zmniejszające aktywność cytochromu P-450 (np. ketokonazol), mogą spowalniać metabolizm progesteronu. Kliniczne znaczenie tego oddziaływania nie jest znane.

Stosowanie progesteronu może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu.

4.6. Ciąża lub laktacja

Ciąża

Progesteron może być bezpiecznie stosowany w I trymestrze ciąży. Nie wykazuje działania maskulinizującego, wirylicznego, kortykoidowego i anabolicznego. Brak dostatecznej dokumentacji klinicznej dotyczącej stosowania progesteronu w II i III trymestrze ciąży.

Laktacja

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę urządzeń mechanicznych będących w ruchu:

Nie wiadomo czy leczenie progesteronem wpływa na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi, obsługę maszyn mechanicznych będących w ruchu i sprawność psychofizyczną.

4.8. Działania niepożądane

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

Sporadycznie pacjentki zgłaszają senność, zaburzenia koncentracji i uwagi, uczucie lęku, depresję, nudności, bóle i zawroty głowy.

Rzadko mogą wystąpić nieprawidłowe krwawienia z narządu rodniczego, plamienia, brak miesiączki, zaczerwienienie skóry, trądzik, reakcje alergiczne, żółtaczka cholestatyczna, zaburzenia zakrzepowe, suchość w jamie ustnej, krwawienie z dziąseł.

Progesteron może powodować wahania masy ciała.

4.9. Przedawkowanie

Najczęstsze objawy przedawkowania progesteronu to: senność, zawroty głowy, depresja.

Po zmniejszeniu dawki leku objawy te na ogół ustępują samoistnie.

W przypadku przedawkowania należy odstawić lek i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: G 03 DA 04

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny, pochodne pregnenu.

- 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.

- 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 rozrostu endometrium spowodowanego oddziaływaniem 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 produkcji gliko- i mineralokortykoidów 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

- Metabolizm progesteronu odbywa się głównie w wątrobie (gdzie około 90 % hormonu podlega efektowi pierwszego przejścia). 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.

- 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, niezbędne do 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 Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

Progesteron podawany podjęzykowo, nie był badany pod względem rakotwórczości u zwierząt.

U samic myszy, po podaniu podskórnym progesteronu, wykryto raka sutka, nowotwór 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. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 tabletek w pojemniku z tworzywa sztucznego z plombą gwarancyjną..

6.6 Instrukcje dotyczące użytkowania leku

Tabletkę należy zażyć bezpośrednio po wyjęciu z opakowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Sp. z o.o.

Pieńków 149

05-152 Czosnów k/Warszawy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2674

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

28 czerwca 1999 r./ 10 sierpnia 2004 r./ 16 czerwca 2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -11- 05

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15