

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LUTEZIN, 100 mg, tabletki dopochwowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki dopochwowa zawiera 100 mg progesteronu (*Progesteronum*).

Każda tabletki zawiera 84,88 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dopochwowe.

Okrągłe tabletki, obustronnie wypukłe o średnicy 9 mm, w kolorze białym lub złamanej bieli, z napisem „100” po jednej stronie i „22” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lutezin jest wskazany:

- W leczeniu endometriozy.
- W programach zapłodnienia *in vitro*.
- W leczeniu niepłodności związanej z niedomogą lutealną.
- W leczeniu poronień nawykowych i zagrażających.
- 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 100 mg dostępne są tabletki dopochwowe o mocy 50 mg i 200 mg.

Dorośli

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

W hormonalnej terapii zastępczej:

Dawką zapewniającą odpowiednią ochronę endometrium jest 200 mg na dobę przez 12 dni w miesiącu lub 100-200 mg na dobę w terapii ciągłej.

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

W przypadku poronień nawykowych suplementację progesteronu należy rozpocząć w cyklu, w którym planowane jest zaiscie w ciąży. Leczenie należy kontynuować nieprzerwanie do 18. – 20. tygodnia ciąży.

W programach zapłodnienia *in vitro*:

100 do 200 mg progesteronu 2 - 3 razy na dobę dopochwowo.

Leczenie kontynuuje się do 77. dnia po transferze zarodka.

Zakończenie terapii powinno następować poprzez stopniowe zmniejszenie podawanej dawki leku.

Dzieci i młodzież

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu

Lutezin, tabletki dopochwowe u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt Lutezin, tabletki dopochwowe należy umieścić bezpośrednio w pochwie.

U ciężarnych, ze względu na rozpułchnioną szyjkę macicy, zaleca się aplikowanie leku Lutezin palcem wskazującym.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Lutezin, 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 monitorować pacjentkę, u której w wywiadzie stwierdzono żyłne 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 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 trakcie leczenia zaleca się prowadzenie regularnych dodatkowych badań, a ich częstość 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 zmian w piersiach.

Rozrost 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 atrofii endometrium w związku z długotrwałym leczeniem. W przypadku braku krwawienia z odstawienia, należy wykluczyć rozrost 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 zmiany 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 Lutezin 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 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, 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 przeciwgrzybiczymi, 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 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 Lutezin 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)	Nieznana (częstość 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 (4), kod ATC: G03DA04.

Progesteron w produkcie Lutezin, 100 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 ok. 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 owulacyjnego w ilościach wzrastających od ok. 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. 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 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

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 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 Lutezin, 100 mg, tabletki dopochwowe podawany 2 razy na dobę przez 28 dni nie działał drażniąco.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza (6 mPa·s)
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. Blistry umieszczone są w tekturowym pudełku zawierającym 30 tabletek dopochwowych lub 60 tabletek dopochwowych lub 90 tabletek dopochwowych.

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(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26430

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.05.2021

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

12.06.2023