

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lutavia, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka (1,112 mL) zawiera 25 mg progesteronu (22,48 mg/mL).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny do jasnobrązowego roztwór, praktycznie wolny od widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lutavia jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w celu wsparcia fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technology, ART) u kobiet, które nie tolerują produktów dopochwowych lub nie mogą ich stosować.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Jedno wstrzyknięcie 25 mg raz na dobę od dnia pobrania komórek jajowych, zazwyczaj do 12. tygodnia potwierdzonej ciąży.

Ponieważ wskazania do stosowania tego produktu leczniczego ograniczają się do kobiet w wieku rozrodczym, nie ma zalecanego dawkowania u dzieci i osób w podeszłym wieku.

Roztwór do wstrzykiwań jest podawany podskórnie (25 mg) samodzielnie przez pacjentkę po wcześniejszym przeszkoleniu lub domięśniowo (25 mg) przez lekarza.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zebrano danych klinicznych u pacjentek w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma doświadczenia w stosowaniu tego produktu leczniczego u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci (w wieku od 0 do 18 lat).

Stosowanie tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży oraz u osób w podeszłym wieku nie jest właściwe we wskazaniu dotyczącym wsparcia fazy lutealnej w ramach programu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ART) u kobiet.

Sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności.

Ten roztwór do wstrzykiwań jest przeznaczony do podawania domięśniowego lub podskórnego.

Podanie domięśniowe

Należy wybrać odpowiednią część ciała (mięsień czworogłowy prawego lub lewego uda). Wybrane miejsce należy zdezynfekować gazikiem nasączonym alkoholem, wykonać głębokie wstrzyknięcie (igła pod kątem 90°). Roztwór należy wstrzykiwać powoli, aby zminimalizować miejscowe uszkodzenie tkanek.

Podanie podskórne

Należy wybrać odpowiednią część ciała (przednia część uda, dolna część brzucha), zdezynfekować wybrane miejsce gazikiem nasączonym alkoholem, mocno chwycić skórę, aby utworzyć fałd skóry, a następnie włożyć igłę pod kątem od 45° do 90°. Wstrzyknięcie należy wykonywać powoli, aby zminimalizować miejscowe uszkodzenie tkanek.

4.3 Przeciwwskazania

Tego produktu leczniczego nie należy stosować u osób, u których występuje którykolwiek z poniższych stanów:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niezdiagnozowane krwawienie z pochwy.
- Stwierdzone poronienie zatrzymane lub ciąża pozamaciczna.
- Ciężka niewydolność lub choroba wątroby.
- Stwierdzenie lub podejrzenie raka piersi lub nowotworu złośliwego narządów rodnych.
- Czynne lub przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic lub żył lub ciężkie zakrzepowe zapalenie żył.
- Porfiria.
- Występowanie w wywiadzie idiopatycznej żółtaczki, ciężkiego świądu lub pemfigoidu ciężarnych w okresie ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie progesteronem należy przerwać w przypadku podejrzenia któregoś z następujących stanów: zawał mięśnia sercowego, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic lub żył, zakrzepowe zapalenie żył lub zakrzepica naczyń siatkówki.

Należy zachować ostrożność u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Należy zachować ostrożność u pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, ponieważ może dojść do kumulacji cyklodekstryn.

Pacjentki z depresją w wywiadzie wymagają uważnej obserwacji. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku nasilenia objawów.

Ponieważ progesteron może powodować w pewnym stopniu zatrzymywanie płynów w organizmie, pacjentki z chorobami, na które czynnik ten może mieć wpływ (np. padaczka, migrena, astma, zaburzenia czynności serca lub nerek) wymagają uważnej obserwacji.

U niewielkiej liczby pacjentek przyjmujących leki złożone zawierające estrogeny i progestageny obserwowano zmniejszenie wrażliwości na insulinę, a tym samym zmniejszenie tolerancji glukozy. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Z tego powodu, pacjentki z cukrzycą należy dokładnie obserwować podczas leczenia progesteronem (patrz punkt 4.5).

Stosowanie steroidów płciowych może również zwiększać ryzyko uszkodzeń naczyń siatkówki. Aby zapobiec tym powikłaniom, należy zachować ostrożność u pacjentek w wieku >35 lat, u osób palących oraz u osób z czynnikami ryzyka miażdżycy. Należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego w przypadku wystąpienia przemijających incydentów niedokrwienych, pojawienia się nagłych, silnych bólów głowy lub zaburzeń widzenia związanych z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego lub krwawieniem do siatkówki.

Nagłe przerwanie podawania progesteronu może powodować zwiększone uczucie niepokoju, zmiany nastroju i zwiększoną skłonność do występowania drgawek.

Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym, pacjentka i jej partner powinni zostać zbadani przez lekarza w celu ustalenia przyczyn niepłodności lub powikłań ciąży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki o znanym działaniu indukującym wątrobowy układ cytochromu P450-3A4 [np. ryfampicyna, karbamazepina, gryzeofulwina, fenobarbital, fenytoina lub produkty roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)] mogą zwiększać szybkość eliminacji i tym samym zmniejszać biodostępność progesteronu.

W przeciwieństwie do powyższych leków, ketokonazol i inne inhibitory cytochromu P450-3A4 mogą zmniejszać szybkość eliminacji i tym samym zwiększać biodostępność progesteronu.

Ponieważ progesteron może wpływać na kontrolę cukrzycy, może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Progestageny mogą hamować metabolizm cyklosporyny, co prowadzi do zwiększenia stężenia cyklosporyny w osoczu i ryzyka wystąpienia toksyczności.

Nie oceniano wpływu jednocześnie podawanych produktów leczniczych we wstrzyknięciach na ekspozycję na progesteron zawarty w tym produkcie leczniczym. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tego leku z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Leczenie progesteronem jest wskazane w celu wsparcia fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ART) u kobiet.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dane dotyczące ryzyka wystąpienia wad wrodzonych, w tym nieprawidłowości w obrębie narządów płciowych u noworodków płci męskiej lub żeńskiej,

po wewnątrzmacicznym narażeniu na ten produkt leczniczy w okresie ciąży. Częstość występowania wad wrodzonych, poronień samoistnych i ciąż pozamacicznych, obserwowana w badaniu klinicznym, była porównywalna z częstością występowania tych zdarzeń w populacji ogólnej, chociaż całkowita ekspozycja była zbyt mała, aby można było wyciągnąć ostateczne wnioski.

Karmienie piersią

Progesteron przenika do mleka ludzkiego, dlatego tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Ten produkt leczniczy jest stosowany w leczeniu niektórych postaci niepłodności (szczegółowe informacje, patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Progesteron może powodować senność i (lub) zawroty głowy; w związku z tym, zaleca się zachowanie ostrożności osobom prowadzącym pojazdy i obsługującym maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia tym produktem leczniczym w trakcie badania klinicznego były reakcje w miejscu podania oraz zaburzenia piersi, sromu i pochwy.

W poniższej tabeli przedstawiono główne działania niepożądane obserwowane u kobiet leczonych tym produktem leczniczym w kluczowym badaniu klinicznym. Dane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) oraz częstością występowania.

<u>Klasyfikacja układów i narządów (SOC)</u>	<u>Bardzo często ($\geq 1/10$)</u>	<u>Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)</u>	<u>Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)</u>
Zaburzenia psychiczne			Zmiany nastroju
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy Senność
Zaburzenia żołądka i jelit		Wzdęcie brzucha Ból brzucha Nudności Wymioty Zaparcie	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Skurcze macicy Krwawienie z pochwy	Tkliwość piersi Ból piersi Wydzielina z pochwy Świąd sromu i pochwy Dyskomfort w obrębie sromu i pochwy Zapalenie sromu i pochwy Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)	Zaburzenia piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania*	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	Uczucie gorąca Złe samopoczucie

<u>Klasyfikacja układów i narządów (SOC)</u>	<u>Bardzo często</u> ($\geq 1/10$)	<u>Często</u> ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	<u>Niezbyt często</u> ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Zmęczenie	Ból

*Reakcje w miejscu podania, takie jak podrażnienie, ból, świąd i obrzęk.

Działania niepożądane dla grupy leków (efekt klasy)

Następujące zaburzenia, chociaż nie były zgłaszane przez pacjentki w badaniach klinicznych z zastosowaniem tego produktu leczniczego, zostały opisane w przypadku innych leków z tej grupy.

<u>Klasyfikacja układów i narządów (SOC)</u>	<u>Działanie niepożądane</u>
Zaburzenia psychiczne	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bezsennność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Żółtaczką
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania Objawy przypominające zespół napięcia przedmiesiączkowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka Trądzik Hirsutyzm Łysienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zwiększenie masy ciała Reakcje rzekomo-anafilaktyczne

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

Duże dawki progesteronu mogą powodować senność.

Leczenie przedawkowania polega na przerwaniu stosowania tego produktu leczniczego i jednoczesnym wdrożeniu odpowiedniego 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.

Mechanizm działania

Progesteron jest naturalnie występującym steroidem, który jest wydzielany przez jajniki, łożysko i nadnercza. W obecności odpowiedniej ilości estrogenów, progesteron przekształca endometrium proliferacyjne w endometrium sekrecyjne. Progesteron jest niezbędny do zwiększenia receptywności endometrium na zagnieżdżenie się zarodka. Po zagnieżdżeniu się zarodka, progesteron działa w celu podtrzymania ciąży.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odsetek utrzymujących się ciąż po 10-tygodniowym wsparciu fazy lutealnej przy użyciu tego produktu leczniczego w dawce 25 mg na dobę (n=318) u pacjentek, u których przeprowadzono transfer zarodka, w badaniu klinicznym III fazy, wyniósł 29,25% (95% CI: 24,25 - 34,25).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego progesteron we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonym wskazaniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Stężenia progesteronu w surowicy zwiększały się po podskórnym (sc.) podaniu 25 mg tego produktu leczniczego u 12 zdrowych kobiet po menopauzie. W ciągu jednej godziny po podaniu pojedynczej dawki podskórnej, średnia wartość C_{max} wynosiła $50,7 \pm 16,3$ ng/mL. Stężenie progesteronu w surowicy zmniejszało się zgodnie z modelem jednowykładniczym, a po dwunastu godzinach po podaniu średnie stężenie wynosiło $6,6 \pm 1,6$ ng/mL. Minimalne stężenie w surowicy, wynoszące $1,4 \pm 0,5$ ng/mL, osiągnięto w 96. godzinie. Analiza farmakokinetyczna wykazała liniowość trzech badanych dawek podskórnych (25 mg, 50 mg i 100 mg).

Po wielokrotnym podaniu dawki 25 mg na dobę drogą podskórną, stężenia w stanie stacjonarnym osiągnięto w ciągu około 2 dni leczenia tym produktem leczniczym. W 11. dniu odnotowano wartości stężeń minimalnych wynoszące $4,8 \pm 1,1$ ng/mL, przy wartościach AUC wynoszących $346,9 \pm 41,9$ ng*h/mL.

Dystrybucja

U ludzi, od 96 do 99% progesteronu wiąże się z białkami surowicy, takimi jak albuminy (50-54%) lub transkortyna (43-48%), a pozostała część występuje w osoczu w postaci wolnej. Ze względu na swoją rozpuszczalność w tłuszczach, progesteron przenika z krwiobiegu do komórek docelowych na drodze dyfuzji biernej.

Metabolizm

Progesteron jest metabolizowany głównie w wątrobie, w przeważającej mierze do pregnandioli i pregnanolonów. Pregnandiole i pregnanolony są sprzęgane w wątrobie do metabolitów glukuronidowych i siarczanowych. Metabolity progesteronu wydalone z żółcią mogą ulegać dekoniugacji, a następnie dalszemu metabolizmowi w jelitach na drodze redukcji, dehydroksylacji i epimeryzacji.

Eliminacja

Progesteron podlega eliminacji przez nerki i z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Królikom podawano ten produkt leczniczy w dawce 6,7 mg/kg mc. na dobę przez okres do 7 kolejnych dni we wstrzyknięciach podskórnych (sc.) i domięśniowych (im.). W badaniu reakcji miejscowych, makroskopowym i histopatologicznym nie obserwowano żadnego istotnego wpływu stosowania produktu leczniczego Lutavia po podaniu podskórnym.

W badaniach reakcji miejscowych u zwierząt, którym podawano domięśniowo nośnik i progesteron przez 7 dni, wystąpiła niewielka reakcja miejscowa w postaci krwaka lub zaczerwienionego stwardnienia mięśnia. Większą częstość występowania obrzęku obserwowano u zwierząt, którym podawano ten produkt leczniczy. Objawy te korelowały z miejscową martwicą tkanek i odpowiedzią makrofagów w badaniu histopatologicznym. Umiarkowane włóknienie było związane z domięśniowym podawaniem produktu leczniczego Lutavia po siedmiodniowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. Jednakże, żadne z zaobserwowanych zmian histologicznych nie były nasilone ani rozległe.

Przeprowadzono badanie długoterminowe, w którym leczenie podawano w dawce 1 mg/kg mc. na dobę podskórnie lub w dawce 4 mg/kg mc. na dobę domięśniowo. Nie odnotowano żadnych istotnych toksycznych objawów klinicznych, a obserwowane niewielkie objawy były na ogół podobne do występujących u zwierząt otrzymujących nośnik. Badanie histopatologiczne miejsc wstrzyknięcia po 28 dniach leczenia wykazało niewielkie zmiany, które były na ogół podobne do zmian u zwierząt otrzymujących nośnik. W okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (14 dni) nie stwierdzono żadnych zmian związanych ze wstrzyknięciem tego produktu leczniczego.

Inne badania przedkliniczne nie wykazały innych skutków poza tymi, które można wyjaśnić na podstawie znanego profilu hormonalnego progesteronu. Należy jednak pamiętać, że steroidy płciowe, takie jak progesteron, mogą sprzyjać wzrostowi niektórych tkanek i guzów hormonozależnych.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że progesteron może stwarzać zagrożenie dla środowiska wodnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

1 rok

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu; wszelkie resztki roztworu należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana z korkiem z gumy bromobutyłowej, aluminiowym uszczelnieniem i plastikową nakładką typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.
Każde opakowanie zawiera 1, 7 lub 14 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Roztwór jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszystkie wstrzyknięcia domięśniowe muszą być wykonywane przez lekarza specjalistę.

Nie należy podawać roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub ma nieprawidłową barwę.

Ten produkt leczniczy może stwarzać zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exeltis Poland Sp. z o. o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO