

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЛЮТЕІНА (LUTEINA)

Склад:

діюча речовина: progesterone

1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; кислота лимонна моногідрат; гідроксипропілметилцелюлоза; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки вагінальні.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз. Гестагени. Код АТС G03D A04.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону. Порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, пов'язане з лютеальною недостатністю, звичні і загрозові викидні на тлі дефіциту прогестерону, недостатність лютеїнової фази передменопаузального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Період годування груддю. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Невизначені кровотечі зі статевих шляхів. Тяжкі порушення функцій печінки. Холестатична жовтяниця. Синдром Ротора та синдром Дабіна-Джонсона. Тромбоемболічна хвороба вен (тромбофлебіт глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії). Наявні або перенесені тромбоемболічні порушення в артеріях (стенокардія, інфаркт міокарда). Невдалі аборти, а також наявність залишків після викидня у порожнині матки. Порфірія, крововилив у мозок.

Спосіб застосування та дози. Дози Лютеїни у кожному окремому випадку слід встановлювати індивідуально, залежно від показань і терапевтичного ефекту. Таблетки слід вводити глибоко у піхву. При порушеннях менструального циклу, болісних менструаціях, передменструальному синдромі, недостатності лютеїнової фази у передменопаузальному періоді вводять інтравагінально по 25–50 мг прогестерону (половину таблетки або 1 таблетку) 2 рази на добу у другій фазі менструального циклу (природного або відтвореного) протягом 10–12 днів. При порушеннях менструального циклу, болісних менструаціях, передменструальному синдромі лікування продовжують протягом 3–6 послідовних циклів. При недостатності лютеїнової фази у передменопаузальному періоді лікування слід проводити до появи менопаузи. При гормональній замісній терапії у поєднанні з естрогеном вводять 25–50 мг прогестерону (половину таблетки або 1 таблетку) інтравагінально 2 рази на добу, при переривчастій терапії – з 15 до 25 дня циклу або при безперервній терапії – кожні 2–3 дні. При проведенні прогестеронової проби при вторинній аменореї Лютеїну вводять інтравагінально в дозі 50 мг (1 таблетка) 2 рази на добу протягом 5–7 днів. Кровотеча повинна з'явитися протягом 7–10 днів з моменту припинення лікування. При лікуванні дисфункціональних маткових кровотеч вводять 50 мг прогестерону (1 таблетка) інтравагінально 2 рази на добу протягом 5–7 днів. Лікування слід продовжувати протягом 2–3 місяців з 15 по 25 день циклу по 25–50 мг прогестерону (половину таблетки або 1 таблетка) 2 рази на добу. При ендометріозі вводять інтравагінально по 50–100 мг прогестерону (1–2 таблетки) 2 рази на добу безперервно протягом 6 місяців.

При звичних і загрозових викиднях, ановуляційних та індукованих циклах вводять інтравагінально 50–150 мг прогестерону (1–3 таблетки) 2 рази на добу. У разі звичних викиднів введення Лютеїни слід почати під час циклу, коли запланована вагітність, або раніше. Лікування необхідно продовжувати безперервно приблизно до 18–20 тижня вагітності.

У програмах штучного запліднення вводять інтравагінально по 150–200 мг прогестерону (3–4 таблетки) 2 рази на добу. Лікування продовжують безперервно до 77 дня після переміщення зародка. Завершують лікування шляхом поступового зменшення дози.

Побічні реакції. Під час застосування Лютеїни, вагінальних таблеток, що містять прогестерон, ідентичний ендogenous гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично.

В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації і уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення, безсоння.

З боку репродуктивної системи: аномальні кровотечі з матки, дисменорея, кровомазання, аменорея, передменструальні симптоми, переміжні кровотечі, мастодинія, зміни лібідо, дискомфорт у грудях.

З боку шкіри та її придатків: почервоніння шкіри, вугри, алергічні реакції, кропив'янка, свербіж, алопеція, гірсутизм, анафілактичні реакції, хлоазма.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, сухість у ротовій порожнині, кровотеча з ясен, холестатична жовтяниця, шлунково-кишкові розлади, блювання, діарея, запор.

З боку судинної системи: тромбози, венозна тромбоемболія, емболія легеневої артерії.

Інші розлади: затримка рідини, гіпертермія.

Передозування. Симптоми побічної дії, як правило, виникають внаслідок передозування.

Найчастішими симптомами є: сонливість, запаморочення, депресія.

Симптоми, як правило, зникають самостійно після зменшення дози препарату.

Для деяких пацієнток рекомендована доза може виявитися надмірною через підвищену чутливість до препарату або низький супутній рівень естрадіолу у крові, або існуючу чи вторинну появу нестабільної ендogenousної секреції прогестерону.

У таких випадках слід:

- зменшити дозу препарату або застосовувати його ввечері перед сном протягом 10 днів циклу у разі сонливості або скороминущого запаморочення;
- перенести початок лікування на пізніший термін у циклі (наприклад на 19-й день замість 17-го) у разі його скорочення або кровомазання;
- перевірити рівень естрадіолу у пацієнтки, яка отримує замісну гормональну терапію в передменопаузальному періоді.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Прогестерон може застосовуватись у I триместрі вагітності. Нечинить маскулінізуючої, вірилізуючої, кортикоїдної та анаболічної дії. Клінічна інформація щодо застосування прогестерону у II та III триместрі вагітності недостатня. Застосування прогестерону у період годування груддю протипоказане з огляду на проникнення гормону у грудне молоко.

Існують дані про можливий ризик розвитку гіпоспадії при застосуванні прогестагенів під час вагітності для профілактики звичного викидня або загрози викидня на фоні лютеїнової недостатності, про що потрібно поінформувати пацієнтку.

Діти. Немає даних.

Особливості застосування. Прогестерон, що вводиться інтравагінально, проникає безпосередньо в систему кровообігу, не беручи участі у печінковому метаболізмі. У зв'язку з цим немає необхідності у корекції дози препарату для пацієнток з порушеннями функції печінки.

До початку лікування слід провести гінекологічне обстеження і пальпацію молочних залоз.

Якщо курс лікування розпочинається дуже рано на початку місячного циклу, особливо до 15-го дня циклу, можуть спостерігатися скорочення циклу або кровотеча.

У випадку маткових кровотеч не слід призначати препарат без уточнення їх причини.

У разі появи аменореї у процесі лікування слід підтвердити або виключити вагітність, яка може бути причиною аменореї.

Пацієнтки, які у минулому хворіли на депресію, повинні знаходитись під особливим наглядом, оскільки прогестерон може спричинити посилення депресії.

Застосування в межах рекомендованих доз не дає контрацептивного ефекту. У разі застосування прогестерону з інших причин, не пов'язаних з безпліддям, варто одночасно застосовувати контрацептивні засоби. Необхідно попередити пацієнток про обов'язкове інформування лікаря привиявленні змін у молочній залозі

Застосування препарату у пацієнток передменопаузального віку може приховати початок менопаузи.

Не слід застосовувати препарат пацієнткам з тяжкими порушеннями функції печінки.

Пацієнтки з хворобами печінки повинні перебувати під наглядом лікаря під час лікування.

Особливо обережно застосовувати пацієнткам після перенесених тромбоемболічних порушень: наявних або перенесених артеріальних або венозних тромбоемболічних порушень, включаючи тромбофлебіт глибоких вен, тромбоемболію легеневої артерії, стенокардію, інфаркт міокарда.

З обережністю слід застосовувати пацієнткам із затримкою рідини (наприклад, внаслідок артеріальної гіпертензії, захворювання серцево-судинної системи, нирок, а також хворим на епілепсію, мігрень, бронхіальну астму), цукровим діабетом, фоточутливістю.

Перед призначенням препарату слід ретельно обстежувати пацієнтів з наявністю новоутворень у сімейному анамнезі та пацієнтів з рецидивуючим холестаазом чи постійним відчуттям свербіж у період вагітності, порушенням функції печінки, серцевою або нирковою недостатністю, фіброзистною мастопатією, епілепсією, астмою, отосклерозом, цукровим діабетом, розсіяним склерозом, системним червоним вовчаком.

Перед початком лікування пацієнтка повинна пройти ретельне медичне і точне гінекологічне обстеження, включаючи внутрішньовагінальне і мамологічне обстеження, мазок Папаніколау, з урахуванням даних анамнезу, протипоказань і застережних заходів при застосуванні. Під час лікування рекомендується проходити регулярні огляди у лікаря.

Жінкам, які отримують замісну гормональну терапію, слід ретельно оцінити всі ризики/користь, пов'язані з терапією.

У пацієнток з постменопаузальними симптомами, які отримують або отримували замісну гормональну терапію (ЗГТ), існує слабе або помірне збільшення імовірності діагностування раку молочної залози. Це може бути пов'язане з ранньою діагностикою пацієнтів або фактичною користю ЗГТ, а також їх комбінацією. Ризик діагностики раку молочної залози зростає зі збільшенням тривалості лікування і відновлюється до початкових значень через 5 років після припинення прийому ЗГТ. Рак молочної залози, що діагностується у пацієнток, які отримують або нещодавно отримували ЗГТ, є менш інвазивним, ніж той, що виникає у жінок, які не пройшли лікування ЗГТ. Лікар повинен обговорити більш високу імовірність розвитку раку молочної залози з пацієнтками, які будуть отримувати довгострокову гормональну терапію, оцінюючи переваги ЗГТ.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнткам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Через тромбоемболічний і метаболічний ризик, який не можна повністю виключити, слід припинити прийом препарату у разі настання:

- зорових порушень, таких як втрата зору, двоїння в очах, судинні ураження сітківки;
- тромбоемболічних венозних або тромботичних ускладнень, незалежно від ділянки ураження;
- сильного головного болю.

У разі тромбофлебітичного анамнезу пацієнтка повинна знаходитись під суворим спостереженням.

Більше половини ранніх мимовільних абортів викликані генетичними ускладненнями. До того ж інфекційні прояви та механічні порушення можуть бути причиною ранніх абортів; єдиним обґрунтуванням призначення прогестерону тоді була б затримка вигнання мертвого яйця. Отже, призначення прогестерону за рекомендацією лікаря має бути передбачене для випадків, коли секреція прогестерону недостатня.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У зв'язку з можливим виникненням сонливості та порушення концентрації та уваги слід

утримуватися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами. При застосуванні прогестерону у поодиноких випадках можливі запаморочення, сонливість, порушення концентрації та уваги, про що слід попередити пацієнтку. Застосування таблеток перед сном дозволяє уникнути цих неприємних наслідків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Не підтверджено взаємодії прогестерону з іншими препаратами, що мала б клінічне значення. Дослідження *in vitro* виявили, що препарати, які зменшують активність цитохрому P450 (наприклад кетоконазол), можуть сповільнювати метаболізм прогестерону. Клінічне значення цього впливу невідоме.

Введення великих доз прогестерону може тимчасово призвести до збільшення виведення з організму натрію та хлору.

Прогестини зменшують толерантність до глюкози, що може потребувати підвищення добової дози інсуліну або інших протидіабетичних засобів для хворих на цукровий діабет.

Застосування прогестерону може збільшувати концентрацію циклоспорину у плазмі крові. Деякі антибіотики (наприклад ампіциліни, тетрацикліни) можуть спричиняти зміни кишкової мікрофлори, наслідком чого є зміна ентерогапатичного стероїдного циклу.

Потужні індуктори печінкових ферментів, а саме: барбітурати, протиепілептичні препарати (фенітоїн), рифампіцин, фенілбутазон, спіронолактон, гризеофульвін, невірапін, ефавіренц, карбамазепін, підвищують метаболізм на печінковому рівні. Ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори ферментів цитохрому, демонструють ферментоіндукуючі властивості при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Прогестерон – гормон жовтого тіла яєчника. Сприяє утворенню нормального секреторного ендометрія у жінок. Викликає перехід слизової оболонки матки з фази проліферації в секреторну фазу, а після запліднення сприяє її переходу в стан, необхідний для розвитку заплідненої яйцеклітини. Зменшує збудливість і скоротливість мускулатури матки і маткових труб, стимулює розвиток кінцевих елементів молочної залози. Не має андрогенної активності; сприяє збільшенню діурезу за рахунок антиальдостеронової дії.

Прогестерон є гормоном, необхідним для утримання вагітності протягом усього її строку: він гальмує імунологічну реакцію матки на антигени плода, є субстратом для утворення глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів плода. Прогестерон гальмує самовільну скоротливу діяльність вагітної матки, а також є необхідним до запуску механізмів, що ініціюють пологи.

Найважливішими ефектами впливу прогестерону на репродуктивні органи є: уможливлення овуляції шляхом посилення протеолізу стінки граафівого пухирця; секреторна зміна ендометрія, що робить можливою імплантацію заплідненої яйцеклітини; гальмування надмірної гіпертрофії ендометрія під впливом дії естрогенів; циклічні зміни в епітелії маткових труб, шийки матки та піхви.

Іншими метаболічними ефектами дії прогестерону є: підвищення температури тіла, стимуляція дихання, зменшення концентрації амінокислот у плазмі, нормалізація концентрації глюкози в плазмі, антиандрогенна дія, що полягає у блокуванні активності

5-альфа редуктази.

Фармакокінетика. Після введення у піхву прогестерон швидко всмоктується слизовою оболонкою. Після вагінального введення 100 мг прогестерону максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 6–7 годин і становить $10,9 \pm 4,2$ нг/мл. AUC для прогестерону, введеного вагінально (100 мг), становить $86,6 \pm 40,7$ нг.год.мл⁻¹.

Концентрації прогестерону в плазмі крові в межах 5–15 нг/мл, що відповідають фізіологічній ранній лютеїновій фазі, достатні для здійснення секреторного обміну ендометрія і збереження вагітності.

Після вагінального введення прогестерон транспортується безпосередньо в ендометрій матки, який є фізіологічним місцем накопичення гормону. Транспортування прогестерону з піхви в матку може здійснюватися за механізмом прямої дифузії в тканини ендометрія, транспортування через шийку, транспортування з венозним і лімфатичним кровотоком або у вигляді полегшеної протитечійної дифузії з лімфатичних і венозних судин до артеріальної системи матки.

Концентрації прогестерону в тканинах ендометрія, виражені в нг/мг білка, вищі після вагінального введення, ніж після внутрішньом'язового. З ендометрія прогестерон поступово вивільняється в систему кровообігу залежно від потреб організму.

Прогестерон, введений вагінально, потрапляє в систему кровообігу, минаючи печінковий метаболізм.

Період напіввиведення прогестерону, введеного вагінально, у фазі видалення з плазми становить приблизно 13 годин. Виводиться препарат із сечею, в основному у вигляді 3 α ,5 β -прегнанендіолу.

Метаболіти, що визначаються у сечі та плазмі крові, подібні до метаболітів, що з'являються при фізіологічній секреції жовтого тіла.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі двоопуклі таблетки без оболонки, діаметром 9 мм, з розподільчою рискою з одної сторони.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі до +25 °С в сухому, захищеному від світла недоступному для дітей місці

Упаковка. По 15 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «АДАМЕД», Польща.

Паб'яніцький фармацевтичний завод Польфа А.Т, Польща.

Місцезнаходження. Пеньков 149, 05-152 Чоснов, Польща.

Вул. Марш Дж. Пілсудського 5, 95-200Паб'яніце, Польща.