І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЮТЕІНА

(LUTEINA)

Склад:

діюча речовина: прогестерон;

1 таблетка містить прогестерону 100 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, кислота лимонна моногідрат, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки вагінальні.

Основні фізико-хімічні властивості: вагінальні таблетки по 100 мг: круглі таблетки без оболонки, двоопуклі, білого або білуватого кольору з написом «100» з одного боку та «22» з іншого;

вагінальні таблетки по 200 мг: круглі таблетки без оболонки, двоопуклі, білого або білуватого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовуються при патології статевої сфери. Код АТХ G03D A04.

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. Виявляє блокуючу дію на секрецію гіпоталамічних факторів вивільнення ЛГ та ФСГ, пригнічує утворення гіпофізом гонадотропних гормонів та овуляцію.

Фармакокінетика.

Після введення у піхву прогестерон швидко всмоктується слизовою оболонкою.

Підвищення рівня прогестерону в плазмі починається з першої години, найбільш високий рівень у плазмі крові досягається через 1–3 години після застосування.

При дозі 100 мг прогестерону на добу Лютеіна дає змогу досягти і підтримувати фізіологічний і стабільний рівень плазмового прогестерону (у середньому на рівні 9,7 нг/мл), подібний до такого в лютеїновій фазі менструального циклу з нормальною овуляцією. Таким чином, Лютеіна стимулює адекватне дозрівання ендометрія, сприяє імплантації ембріона.

При більш високих дозах (вище 200 мг на добу), що збільшуються поступово, вагінальний спосіб застосування дає змогу досягти рівня прогестерону в плазмі, подібного до такого під час першого триместру вагітності.

Метаболізм.

Метаболіти в плазмі і сечі ідентичні метаболітам, виявленим в ході фізіологічної секреції жовтого тіла яєчника: у плазмі йдеться, головним чином, про 20α-гідрокси, δ4α-прегнанолон та 5α-дигідропрогестерон. Екскреція з сечею здійснюється на 95 % у формі глюкуронових метаболітів, основним компонентом яких є 3α, 5β-прегнанендіол (прегнандіол).

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження здатності до запліднення при первинній або вторинної безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дизовуляція, підтримка лютеїнової фази під час приготування до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин). Профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеїновій недостатності. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних спонтанних пологів в анамнезі. Неможливість або обмеження перорального застосування препарату.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь–якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Невдалий або неповний аборт.

Тромбофлебіт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія.

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 Р450 (наприклад кетоконазол), можуть сповільнювати метаболізм прогестерону. Клінічне значення цього впливу невідоме.

Антистероїдні препарати. Аміноглютетимід помітно знижує концентрацію медроксипрогестерону ацетату та мегестролу в плазмі, можливо, за допомогою печінкового ферментоіндукуючого ефекту.

Антикоагулянти. Прогестерон може посилити або зменшити антикоагулянтну дію кумаринів.

Прогестерон антагонізує антикоагулянтну дію феніндіону.

Екстрені контрацептиви. Одночасне застосування уліпристалу ацетату з прогестероном може призвести до зниження ефективності прогестерону.

Діазепам. Прогестерон може збільшити плазмову концентрацію діазепаму.

Тизанідин. Прогестерон може збільшити плазмову концентрацію тизанідину.

Тербінафін. Існують поодинокі повідомлення про проривні кровотечі, коли тербінафін застосовують одночасно з прогестероном.

Лабораторні дослідження. Прогестерон може впливати на результати лабораторних досліджень печінкової та/або ендокринної функцій.

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 ентерогепатичного стероїдного циклу.

Потужні індуктори печінкових ферментів, а саме: барбітурати, протиепілептичні препарати (фенітоїн, карбамазепін), рифампіцин, фенілбутазон, бромкриптин, спіронолактон, гризеофульвін, невірапін, ефавіренц, деякі антибіотики (ампіциліни, тетрацикліни), а також рослинні препарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), можуть посилити метаболізм та елімінацію прогестерону. Ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори ферментів цитохрому, демонструють ферментоіндукуючі властивості при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами.

Особливості застосування.

Застосування в рекомендованих дозах не демонструє контрацептивного ефекту.

Якщо курс лікування починається дуже рано на початку менструального циклу, особливо до 15-ї доби циклу, можуть спостерігатися скорочення циклу або кровотеча.

У разі маткових кровотеч не призначати препарат без уточнення їхньої причини, зокрема при обстеженні ендометрія.

З обережністю слід застосовувати пацієнтам із затримкою рідини (наприклад, у разі гіпертонії, захворювання серцево-судинної системи, нирок, хворим на епілепсію, мігрень, бронхіальну астму), з депресією в анамнезі, цукровим діабетом, порушеннями функції печінки, фоточутливістю.

Перед призначенням препарату слід ретельно обстежувати пацієнтів з наявністю новоутворень в сімейному анамнезі та пацієнтів з рецидивуючим холестазом чи постійним відчуттям свербежу в період вагітності, порушенням функції печінки, серцевій або нирковій недостатності, фіброцистною мастопатією, епілепсією, астмою, отосклерозом, цукровим діабетом, розсіяним склерозом, системним червоним вовчаком.

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

– зорових порушень, таких як втрата зору, двоїння в очах, судинні ураження сітківки, проптоз, набряк диска зорового нерва;

– тромбоемболічних венозних або тромботичних ускладнень, незалежно від ділянки ураження;

– сильного головного болю, мігрені.

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

Більше половини ранніх мимовільних абортів спричинені генетичними ускладненнями. Окрім того, причиною ранніх абортів можуть бути інфекційні прояви і механічні порушення. Єдиним обґрунтуванням призначення прогестерону тоді є затримка відторгнення завмерлого ембріона. Отже, призначення прогестерону за рекомендацією лікаря має бути передбачене для випадків, коли секреція прогестерону недостатня.

Перед початком лікування пацієнт повинен пройти ретельне медичне і 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.

Лікар повинен обговорити більш високу ймовірність розвитку раку молочної залози з пацієнтками, які будуть отримувати довгострокову гормональну терапію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю***.**

Застосування прогестерону не протипоказане під час вагітності, в тому числі в перші тижні (див. розділ «Показання»).

За період застосування препарату не спостерігалося жодного випадку несприятливої дії препарату на плід.

При застосуванні препарату у другому та третьому триместрах вагітності потрібен контроль

функції печінки.

Надходження прогестерону в грудне молоко докладно не вивчалось. Отже, його призначення слід уникати під час годування груддю.

Існують дані про можливий розвиток гіпоспадії при застосуванні прогестагенів під час вагітності для профілактики звичайного викидня або загрози викидня на фоні лютеїнової недостатності, про що повинна бути поінформована пацієнтка.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. У зв'язку з можливим виникненням сонливості і порушенням 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 дає змогу уникнути цих неприємних наслідків.

Спосіб застосування та дози.

Дози Лютеіни в кожному окремому випадку слід встановлювати індивідуально, залежно від показань і терапевтичного ефекту. Для більш зручного застосування пацієнтками та регулювання дозового режиму існують такі дозування Лютеіни, вагінальних таблеток: 50 мг, 100 мг, 200 мг.

Вагінальні таблетки слід вводити у піхву за допомогою аплікатора, який вкладається в упаковку. Для упаковки без аплікатора: таблетки слід вводити глибоко у піхву.

Перед кожним застосуванням препарату необхідно ретельно вимити руки, щоб не залишилось миючого засобу на руках.

– *При частковій недостатності лютеїнової фази* (дизовуляція, порушення менструального циклу) добова доза становить 200 мг протягом 10 діб (зазвичай з 17-ї по 26-у добу циклу).

– *При повній недостатності лютеїнової фази [повна відсутність прогестерону у жінок з нефункціонуючими (відсутніми) яєчниками (донація яйцеклітин)]:* доза прогестерону становить 100 мг на 13-у та 14-у добу циклу переносу. З 15-ї по 25-у добу циклу доза прогестерону становить 200 мг, яку розподіляють на два прийоми (вранці та ввечері). Починаючи з 26-ї доби, в разі ранньої діагностики вагітності, дозу поступово (кожного тижня) збільшують на 100 мг прогестерону на добу, досягаючи максимуму 600 мг прогестерону на добу за три прийоми. Цього дозування слід дотримуватися до 60-го дня.

– *Підтримка лютеїнової фази під час проведення циклу екстракорпорального запліднення:* лікування проводиться, починаючи з вечора дня переносу ембріона, з розрахунку по 600 мг на добу за 3 прийоми (по 200 мг через кожні 8 годин).

– *Профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеїновій недостатності:* 200–400 мг на добу (100–200 мг на один прийом через кожні 12 годин) до 12 тижнів вагітності.

– *Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних спонтанних пологів в анамнезі:* доза становить 200 мг на добу і застосовується ввечері перед сном з 22-го по 36-ий тиждень вагітності.

Діти. Клінічні дані щодо застосування препарату дітям відсутні.

Передозування.

Передозування може проявлятися симптоматикою побічних реакцій, в тому числі сонливістю, запамороченням, ейфорією, дисменореєю, зменшенням тривалості циклу, метрорагією.

Для деяких осіб звичайна доза може виявитися надмірною через існуючу або вторинну появу нестабільної ендогенної секреції прогестерону, підвищену чутливість до препарату або дуже низький супутній рівень естрадіолу в крові.

У таких випадках потрібно:

– зменшити дозу прогестерону або призначати прийом прогестерону ввечері перед сном протягом 10 діб на цикл у разі сонливості або скороминущого запаморочення;

– перенести початок лікування на пізніший термін у циклі (наприклад, 19-а доба замість 17-ї) в разі його скорочення або кров’яних виділень.

Побічні реакції.

Під час застосування Лютеіни, вагінальних таблеток, що містять прогестерон, ідентичний ендогенному гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично.

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

З боку репродуктивної системи: зміна менструального циклу, аменорея, передменструальні симптоми, переміжні кровотечі, мастодинія, зміни лібідо, дискомфорт у грудях; можливі реакції гіперчутливості, включаючи вагінальне печіння, гіперемію, свербіж.

З боку шкіри та її придатків: почервоніння шкіри, акне; реакції гіперчутливості, включаючи кропив’янку, висип, свербіж; алопеція, гірсутизм, анафілактичні реакції, хлоазма.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, шлунково-кишкові розлади, блювання, діарея, запор.

Гепатобіліарні розлади: холестатична жовтяниця.

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

Інші розлади: затримка рідини, гіпертермія.

Сонливість і/або скороминуще відчуття запаморочення спостерігаються особливо в разі супутньої гіпоестрогенії. Зменшення дози препарату або збільшення дози естрогену одразу усуває ці явища, не знижуючи терапевтичного ефекту.

Якщо курс лікування починається дуже рано на початку менструального циклу, особливо до 15-ї доби, можливі скорочення циклу або випадкові кровотечі.

Також можуть спостерігатись такі прояви побічних реакцій:

кропив'янка, пірексія, нерегулярні менструації, біль у грудях, зміна маси тіла, хвороби жовчного міхура, шкірні та підшкірні розлади, такі як мультиформна еритема, вузлова еритема, судинна пурпура.

Термін придатності. 36 місяців.

Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче 30 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Вагінальні таблетки по 100 мг: 2 блістери № 15 у картонній коробці разом з аплікатором з позначкою «вагінальний аплікатор 100».

Вагінальні таблетки по 100 мг: 2 блістери № 15 у картонній коробці без аплікатора.

Вагінальні таблетки по 200 мг: 3 блістери № 10 у картонній коробці разом з аплікатором з позначкою «вагінальний аплікатор 200»; 2 блістери № 10 у картонній коробці разом з аплікатором позначкою «вагінальний аплікатор 200».

Вагінальні таблетки по 200 мг: 3 блістери № 10 у картонній коробці без аплікатора;

2 блістери № 10 у картонній коробці без аплікатора.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Адамед Фарма», Польща.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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