І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЮТЕІНА

(LUTEINA)

Склад:

діюча речовина: прогестерон мікронізований;

1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, полівінілпіролідон, етилцелюлоза, тальк, ванілін, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки сублінгвальні.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки без оболонки, білого кольору, увігнуті з одного боку, опуклі з іншого, діаметром 9 мм ± 0,1 мм.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Прогестерон у препараті Лютеіна є синтетично отриманим натуральним гормоном жовтого тіла яєчника. У фізіологічних умовах прогестерон утворюється у лютеїнізованих зернистих клітинах жовтого тіла яєчника, у синцитії ворсинок плаценти приблизно на 14– 18 тижні вагітності, у пучковому та сітчастому шарах кори надниркових залоз, а також у центральній нервовій системі. Жовте тіло яєчника продукує прогестерон у другій фазі статевого циклу у кількості, що збільшується від 5 до 55 мг на добу у 20– 22 дні циклу і зменшується до 27 дня циклу. Виділення прогестерону жовтим тілом відбувається пульсаційно.

В організмі жінки прогестерон діє через специфічні рецептори, що знаходяться у матці, грудних залозах, центральній нервовій системі та гіпофізі. Рецептор людини для прогестерону має дві ізоформи: PR-A та PR-B (PR-прогестерон). PR-A може виконувати роль як інгібітора, так і активатора транскрипції, що робить можливим різну тканинну дію. Найважливішими ефектами впливу прогестерону на репродуктивні органи є: полегшення овуляції шляхом протеолізу стінки граафового пухирця; секреторна зміна ендометрія, що робить можливим імплантацію заплідненої яйцеклітини; гальмування

надмірної гіпертрофії ендометрія під впливом естрогенів; циклічні зміни в епітелії маткових труб, шийки матки та піхви. Прогестерон діє синергічно з естрогенами на молочну залозу, стимулюючи ріст пухирців залози та епітелію протоків, а також беручи участь в експресії рецепторів, необхідних для лактації. Прогестерон є гормоном, необхідним для виношування вагітності протягом усього її терміну: гальмує імунологічну відповідь матки на антигени плода, є субстратом для продукції гліко- та мінералокортикоїдів плода, ініціює пологи, ліквідує самовільну скоротливу діяльність вагітної матки.

Іншими метаболічними ефектами дії прогестерону є: підвищення температури тіла, стимуляція дихання, зменшення концентрації амінокислот у плазмі крові, збільшення концентрації глюкагону та зменшення гіпоглікемічної дії інсуліну, збільшення виділення кальцію та фосфору, антиандрогенна дія, що полягає у блокуванні активності 5-альфа-редуктази, яка змінює тестостерон у дигідротестостерон, та рецепторів андрогенів, діуретична дія шляхом блокування дії альдостерону у дистальному канальці нефрону.

Попередником прогестерону є холестерин, синтезований з ацетилкоензиму А (ацетил-КоА), а також холестерин, який походить з ліпопротеїнів низької щільності (LDL). У внутрішній оболонці мітохондрій холестерин під впливом LH (лютеїнізуючий гормон, лютропін) змінюється у прегненолон, який є безпосереднім попередником прогестерону.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після сублінгвального застосування частина прогестерону всмоктується через слизову оболонку рота та не має ефекту першого проходження. Протягом першої години після прийому прогестерону сублінгвально його середня концентрація в сироватці крові вища, ніж при прийомі прогестерону перорально. Частина прогестерону, який не всмоктується через слизову оболонку порожнини рота проходить через шлунково-кишковий тракт та піддається ефекту першого проходження.

Метаболізм. Метаболізм прогестерону відбувається переважно у печінці (у разі перорального прийому близько 90 % гормону піддається ефекту першого проходження, проте доза, яка поглинається сублінгвально, не піддається ефекту першого проходження). Метаболіти у вигляді прегнандіолів та прегнанолів перетворюються у печінці у глюкуронати та сульфати. Метаболіти прогестерону, що видаляються через жовчовивідні шляхи, можуть далі змінюватись у реакціях редукції, дегідроксилювання, а також епімеризації. Метаболіти виводяться головним чином через жовчовивідні та сечові шляхи. Метаболіти, що виводяться через жовчовивідні шляхи, можуть далі перетворюватись у печінці або виводитись з калом.

Виведення. Близько 96– 99 % прогестерону зв'язується з білками плазми крові: близько 50– 54 %– з альбумінами та 43– 48 %– з транскортином (глобуліном, який зв'язує кортикостероїди CBG). Прогестерон добре всмоктується при прийомі під язик. Після сублінгвального прийому 100 мг прогестерону концентрація гормону у плазмі крові досягає максимального рівня приблизно через 1– 4 години, а після прийому 200 мг – приблизно через 2– 6 годин. Період напіврозпаду прогестерону, прийнятого сублінгвально (так само, як і перорально), становить близько 6– 7 годин.

Після сублінгвального прийому 100 мг прогестерону концентрація гормону в плазмі крові збільшується у середньому до 13,5 нг/мл.

Вважається, що виміряна у середині лютеїнової фази циклу концентрація прогестерону, необхідна для секреторної зміни ендометрія, має становити близько 12– 15 нг/мл. Однак часто концентрація прогестерону у плазмі крові не корелює з гістологічним станом ендометрія. Щоб визначити недостатність лютеїнової фази, крім визначення концентрації прогестерону у сироватці крові, необхідно підтвердити шляхом гістопатологічного дослідження запізнення дозрівання ендометрія щонайменше на 3 дні стосовно вирахуваного дня циклу. Суттєвим є також скорочення тривалості лютеїнової фази до менш ніж 10 днів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування ендогенного дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторних циклів, передменструального синдрому, функціональних маткових кровотеч. При штучному запліднені, безплідді, пов'язаному з лютеальною недостатністю, звичному невиношуванні та загрозі мимовільного аборту при дефіциті прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинній аменореї, для запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, при гормональній замісній терапії).

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). Викидні, а також наявність залишків після викидня у порожнині матки. Порфірія, крововилив у мозок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм прогестерону може прискоритися при одночасному застосуванні речовин, що підсилюють активність ферменту цитохрому Р450, таких як протиепілептичні та антибактеріальні лікарські засоби, препарати на основі лікарських рослин. У дослідженнях *in vitro* виявлено, що ліки, які зменшують активність цитохрому Р450 (наприклад кетоконазол), можуть сповільнювати метаболізм прогестерону. Клінічне значення цього явища невідоме. 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), рифампіцин, фенілбутазон, спіронолактон, гризеофульвін, невірапін, ефавіренц, карбамазепін, спричиняють підвищений метаболізм на печінковому рівні. Ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори ферментів цитохрому, демонструють ферментоіндукуючі властивості при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами.

Всі прогестини можуть зменшувати толерантність до глюкози, що може потребувати підвищення добової дози інсуліну та інших антидіабетичних засобів у хворих на цукровий діабет.

Біодоступність прогестерону може бути зменшена через куріння та збільшена внаслідок вживання алкоголю.

Не підтверджено взаємодії прогестерону з іншими ліками, яка б мала клінічне значення.

Особливості застосування. До початку лікування слід здійснити ретельне гінекологічне обстеження, дослідити сімейний анамнез, провести пальпацію молочних залоз та цитологічне обстеження.

У разі маткових кровотеч перед початком лікування потрібно провести діагностику з метою виключення органічних причин кровотечі.

Пацієнтки, які у минулому страждали на депресію, потребують особливого нагляду, оскільки прогестерон може спричинити посилення депресії. У разі появи сильної депресії слід відмінити препарат.

Застосування препарату пацієнткам 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 препаратом. В осіб з цукровим діабетом або порушеною толерантністю до глюкози прогестерон може зменшувати толерантність до глюкози.

Лютеїна не чинить протизаплідної дії. У разі застосування прогестерону з інших причин, не пов'язаних з безпліддям, варто одночасно застосовувати контрацептивні засоби.

Особливо обережно призначати пацієнткам після перенесених тромбоемболічних порушень: наявних або перенесених артеріальних або венозних тромбоемболічних порушень, включаючи тромбофлебіт глибоких вен, тромбоемболію ленегевої артерії, стенокардію, інфаркт міокарда. Пацієнтки мають перебувати під постійним наглядом лікаря, необхідно проводити у них періодичні обстеження. Слід попередити пацієнток про обов'язкове інформування лікаря при виявленні змін у молочній залозі.

Якщо курс лікування починається дуже рано на початку місячного циклу, можливі скорочення циклу або кровотеча.

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

З обережністю слід застосовувати пацієнткам із затримкою рідини (наприклад, гіпертонія,

захворювання серцево-судинної системи, нирок, хворим на епілепсію, мігрень, бронхіальну астму), з цукровим діабетом, фоточутливістю.

Перед призначенням препарату слід ретельно обстежувати пацієнтів з наявністю новоутворень у сімейному анамнезі та пацієнтів з рецидивуючим холестазом чи постійним відчуттям свербежу у період вагітності, порушенням функції печінки, серцевою або нирковою недостатністю, 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 у разі появи:

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

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

-сильного головного болю, мігрені.

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

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

Перед початком лікування пацієнт повинен 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 слабке 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 за 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 не можна приймати з їжею, а слід приймати перед сном. Одночасний прийом їжі збільшує біодоступність препарату.

Лютеїна містить лактозу, тому не варто застосовувати препарат пацієнтам зі спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази (типу Lapp) або синдромом порушення всмоктування глюкози–галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лютеіну можна застосовувати у I триместрі вагітності. Препарат не має маскулінізуючої, вірилізуючої, кортикостероїдної та анаболічної дії. Відсутня достатня кількість даних щодо застосування прогестерону у II та III триместрі вагітності.

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 повинна бути поінформована пацієнтка.

Прогестерон проникає в грудне молоко, тому застосування препарату в період годування груддю протипоказане.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Спеціальних досліджень впливу прогестерону на здатність керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами не проводилось, але з огляду на те, що при застосуванні прогестерону у поодиноких випадках можливі запаморочення, сонливість, порушення концентрації та уваги, про такі небажані ефекти повинен бути попереджений водій або оператор, що працює з іншими механізмами. Застосування таблеток перед сном дає змогу уникнути цих неприємних наслідків.

Спосіб застосування та дози. Дози Лютеіни у кожному окремому випадку повинні встановлюватися індивідуально для кожного пацієнта залежно від показань і терапевтичного ефекту.

При порушеннях менструального циклу та передменструальному синдромі застосовувати по 50 мг прогестерону 3– 4 рази на добу сублінгвально. Лікування триває 3– 6 циклів поспіль.

Для запобігання гіпертрофії ендометрія (при замісній гормональній терапії) у поєднанні з естрогенами найчастіше слід застосовувати по 50 мг прогестерону 3– 4 рази на добу сублінгвально. При пролонгованих переривчастих схемах препарат застосовувати під язик протягом останніх 12– 14 днів 28-денного циклу.

При пролонгованих безперервних схемах прогестерон застосовувати щоденно без перерв.

Доза прогестерону має залежати від дози естрогенів так, щоб захистити ендометрій від проліферацийної дії естрогенів.

При виконанні прогестеронової проби при вторинній аменореї прогестерон застосовувати по 50 мг 3– 4 рази на добу сублінгвально. Менструація повинна розпочатися протягом 7– 10 днів після закінчення лікування.

У лікуванні функціональних маткових кровотеч застосовувати по 50 мг прогестерону 3– 4 рази на добу сублінгвально з 15-го по 25-й день циклу. Лікування слід продовжувати 2– 3 місяці поспіль.

При звичному невиношуванні та загрозі самовільного аборту, ановуляторних та індукованих циклах застосовувати по 100 мг прогестерону 3– 4 рази на добу сублінгвально.

У разі звичного невиношування застосування прогестерону потрібно розпочати під час циклу, у якому заплановано вагітність, навіть раніше (прегравідарна підготовка за

3– 4 місяці). Лікування потрібно продовжувати безперервно приблизно до 18– 20-го тижня вагітності.

У програмах запліднення *in vitro* (екстракорпорального) застосовувати по 100– 150 мг прогестерону 3– 4 рази на добу сублінгвально.

Діти. Не рекомендується застосовувати дітям.

Передозування. Частіше за все симптоми передозування можуть проявлятися: сонливістю, запамороченням, нудотою, депресією.

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

У разі передозування слід припинити прийом препарату та застосувати симптоматичне лікування.

Побічні реакції. Під час застосування Лютеіни, що містить прогестерон, ідентичний ендогенному гормону, побічні ефекти спостерігалися рідко, за винятком симптомів, що виникають при передозуванні.

Нижче наведені побічні реакції систематизовано за органами і системами та частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 та < 1/100), рідко (≥ 1/10000 та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000).

З боку нервової системи: нечасто: сонливість, головний біль та запаморочення.

З боку психіки: нечасто: порушення концентрації і уваги, відчуття страху, депресія.

З боку репродуктивної системи: рідко: аномальні кровотечі з матки, дисменорея, кровомазання.

З боку шкіри та підшкірної тканини: рідко: анафілактичні реакції, почервоніння шкіри, вугри, алергічні реакції.

З боку судинної системи: рідко: кровотеча з ясен, тромбози, венозна тромбоемболія, емболія легеневої артерії

З боку ЖКТ: нечасто: нудота; рідко: сухість у ротовій порожнині, шлунково-кишкові розлади, блювання, діарея, запор

Порушення печінки та жовчних шляхів: рідко*:* холестатична жовтяниця.

Порушення метаболізму і травлення: рідко: коливання маси тіла.

Інші розлади: затримка рідини, гіпертермія.

Сонливість і/або скороминуще відчуття запаморочення спостерігаються особливо у 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 місячного циклу, особливо до

15-ї доби, можливі скорочення циклу або випадкові кровотечі.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі нижче 25 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 30 таблеток у пластиковому контейнері з кришечкою з гарантійною стрічкою та прикріпленою інструкцією для медичного застосування.

По 30 таблеток у пластиковому контейнері з кришечкою з гарантійною стрічкою, що вміщується у картонну коробку разом з інструкцією для медичного застосування.

По 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці з маркуванням українською

мовою.

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.