

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПРОЛЮТА
(PROLUTA)

Склад:

діюча речовина: прогестерон;

1 капсула містить прогестерону мікронізованого 100 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: олія виноградних кісточок, лецитин соєвий, желатин, гліцерин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули м'які.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули 100 мг: м'які желатинові капсули овальної форми, майже білого кольору, довжиною приблизно 12 мм і шириною приблизно 8 мм;

капсули 200 мг: м'які желатинові капсули овальної форми, майже білого кольору, довжиною приблизно 16 мм і шириною приблизно 9,6 мм.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, що застосовуються при патології статеві сфери. Гестагени. Код АТХ G03D A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакологічні властивості лікарського засобу зумовлені прогестероном — одним з гормонів жовтого тіла, який сприяє утворенню нормального секреторного ендометрія у жінок. Викликає перехід слизової оболонки матки з фази проліферації у секреторну фазу, а після запліднення сприяє її переходу в стан, необхідний для розвитку заплідненої яйцеклітини. Зменшує збудливість і скоротливість мускулатури матки та маткових труб. Не має андрогенної активності. Блокує секрецію гіпоталамічних факторів вивільнення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулювального гормону (ФСГ), пригнічує утворення гіпофізом гонадотропних гормонів та овуляцію.

Фармакокінетика.

Пероральне застосування.

Підвищення рівня прогестерону в плазмі спостерігається з першої години після всмоктування лікарського засобу у травному тракті. Найвищий рівень прогестерону в плазмі крові спостерігається через 1–3 години після прийому лікарського засобу (після 1 години — 4,25 нг/мл, після 2 годин — 11,75 нг/мл, після 4 годин — 8,37 нг/мл, після 6 годин — 2 нг/мл та 1,64 нг/мл після 8 годин). Основними метаболітами прогестерону в плазмі є 20-альфагідроксидельта-4-альфапрегнанолон та 5-альфадигідропрогестерон. Виводиться лікарський засіб із сечею у вигляді глюкуронових метаболітів, основним з яких є 3-альфа, 5-бетапрегнанендіол (прегнандіол). Ці метаболіти ідентичні метаболітам, які утворюються при фізіологічній секретії жовтого тіла.

Інтравагінальне застосування.

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 середній дозі (100 мг прогестерону на ніч) лікарський засіб дає змогу досягти і підтримувати фізіологічний і стабільний рівень плазматичного прогестерону (у середньому 9,7 нг/мл), подібний до такого в лютеїновій фазі менструального циклу з нормальною

овуляцією. Таким чином, лікарський засіб стимулює адекватне дозрівання ендометрію, 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.

Метаболіти в плазмі і сечі ідентичні метаболітам, виявленим в ході фізіологічної секреції жовтого тіла яєчника. У плазмі це, головним чином, 20-альфагідроксидельта-4-альфапрегнанолон та 5-альфадигідропрогестерон. Екскреція з сечею здійснюється на 95 % у формі глюкуронових метаболітів, основним компонентом яких є 3-альфа, 5-бетапрегнанендіол (прегнандіол).

Клінічні характеристики.

Показання.

Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону.

Пероральне застосування.

Гінекологічні:

- порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону, а саме:
 - передменструальний синдром,
 - порушення менструального циклу (дизовуляція, ановуляція),
 - фіброзно-кістозна мастопатія,
 - передклімактеричний період;
- для замісної гормонотерапії у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією);
- безплідність при лютеїновій недостатності.

Акушерські:

- для профілактики звичного викидня або загрози викидня на фоні лютеїнової недостатності;
- загроза передчасних пологів.

Інтравагінальне застосування.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого компонента 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.

При гормональній терапії менопаузи естрогенами нагально рекомендується призначення прогестерону не пізніше ніж на 12-у добу циклу.

Якщо при лікуванні загрози передчасних пологів прогестерон комбінується з бета-адреноміметиками, дози останніх можна знизити.

Одночасне застосування інших препаратів може змінити метаболізм прогестерону, викликаючи підвищення або зниження концентрації прогестерону в плазмі і, відповідно, призвести до зміни дії препарату.

Потужні індуктори печінкових ферментів, а саме: барбітурати, протиепілептичні препарати (фенітоїн), рифампіцин, фенілбутазон, спіронолактон, гризеофульвін – спричиняють підвищений метаболізм на печінковому рівні.

Деякі антибіотики (ампіциліни, тетрацикліни) можуть спричиняти зміни кишкової мікрофлори, наслідком чого є зміна ентерогепатичного стероїдного циклу.

Відомо, що такі взаємодії препаратів індивідуальні і можуть істотно відрізнятися у різних груп пацієнтів, тому однозначно прогнозувати будь-які клінічні прояви подібних взаємодій неможливо. 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 через алкоголь.

Особливості застосування.

Лікування в рекомендованих дозах не має контрацептивного ефекту.

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

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

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

Перед призначенням препарату слід ретельно обстежувати пацієнтів з новоутвореннями в сімейному анамнезі та пацієнтів з рецидивуючим холестазом чи постійним відчуттям свербіжів в 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 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.

При вагінальному застосуванні препарату можливі маслянисті виділення, що пов'язано з лікарською формою препарату.

Більше половини ранніх мимовільних абортів викликана 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 яйця. 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 слабе або помірне збільшення імовірності діагностування раку молочної залози. Це може бути пов'язане з ранньою діагностикою захворювань або фактичною користю ЗГТ, а також їх комбінацією. Ризик діагностики раку молочної залози зростає зі збільшенням тривалості лікування і відновлюється до початкових значень за п'ять 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 ймовірність розвитку раку молочної залози з пацієнтками, які будуть отримувати довгострокову гормональну терапію, оцінюючи переваги ЗГТ.

Препарат не слід приймати з їжею, його потрібно приймати перед сном. Одночасний прийом їжі збільшує біодоступність препарату.

Важлива інформація про допоміжні речовини. Лікарський засіб містить соєвий лецитин і може спричиняти реакції гіперчутливості (кропив'янка та анафілактичний шок у гіперчутливих пацієнтів). Оскільки може існувати зв'язок між алергією на сою й алергією на арахіс, пацієнтам з алергією на арахіс слід уникати застосування лікарського засобу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування лікарського засобу не протипоказане під час вагітності, в тому числі в перші тижні (див. розділ «Показання» [акушерські показання]).

За період застосування прогестерону не спостерігалось жодного випадку несприятливої дії на плід.

При застосуванні лікарського засобу у II та III триместрах вагітності потрібен контроль функції печінки.

Надходження прогестерону в грудне молоко докладно не вивчалось. Отже, слід уникати його призначення матерям-годувальницям.

Існують дані про можливий розвиток гіпоспадії при застосуванні прогестагенів під час вагітності для профілактики звичного 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

До уваги водіям транспорту та операторам машин: можливі сонливість і запаморочення, пов'язані з прийомом лікарського засобу всередину. Застосування капсул перед сном дає змогу уникнути цих неприємних наслідків. Випадки сонливості і запаморочення спостерігалися тільки під час перорального застосування лікарського засобу.

Спосіб застосування та дози.

Тривалість лікування залежить від характеру захворювання.

Пероральне застосування.

У більшості випадків середньодобова доза становить 200–300 мг у 1 або 2 прийоми (200 мг увечері перед сном та 100 мг вранці, якщо виникає така потреба).

– *При недостатності лютеїнової фази* (передменструальний синдром, порушення менструального циклу, передменопауза, фіброзно-кістозна мастопатія): приймати протягом 10 діб (зазвичай із 17-ї до 26-ї доби циклу включно).

– *При замісній гормонотерапії менопаузи:* оскільки окремо естрогенотерапія не рекомендована, прогестерон необхідно застосовувати як доповнення до неї останні 2 тижні кожного терапевтичного курсу, які настають за однотижневою підтримкою будь-якої замісної терапії, в ході якої може спостерігатися кровотеча відміни.

– *При загрозі передчасних пологів*: приймати 400 мг прогестерону через кожні 6–8 годин до зникнення симптомів. Ефективну дозу та кратність застосування підбирати індивідуально, залежно від клінічних проявів загрози передчасних пологів. Після зникнення симптомів дозу прогестерону поступово знижувати до підтримувальної (наприклад 200 мг 3 рази на добу). У цій дозі лікарський засіб можна застосовувати до 36 тижнів вагітності. Застосування прогестерону після 36 тижнів вагітності не рекомендовано.

Інтравагінальне застосування.

Капсули вводити глибоко у піхву в положенні лежачи на спині.

Перед кожним застосуванням лікарського засобу необхідно ретельно вимити руки; при цьому потрібно, щоб не залишилось мийного засобу на руках.

У середньому доза становить 200 мг прогестерону на добу — 1 капсула по 200 мг або 2 капсули по 100 мг (розподілених на 2 прийоми, зранку і ввечері), які вводять глибоко у піхву, при необхідності за допомогою аплікатора. Дозу можна збільшити залежно від реакції пацієнтки.

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

– *При повній недостатності лютеїнової фази [повна відсутність прогестерону у жінок з нефункціонуючими (відсутніми) яєчниками (донація яйцеклітин)]*: доза прогестерону становить 100 мг на 13-ту та 14-ту добу циклу переносу. З 15-ї до 25-у добу циклу доза прогестерону становить 200 мг, розподілених на два прийоми (вранці і ввечері). Починаючи з 26-ї доби в разі ранньої діагностики вагітності дозу збільшують поступово кожного тижня на 100 мг прогестерону на добу, досягаючи максимуму 600 мг прогестерону на добу, розподілених на 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 (200 мг одноразово через кожні 8 годин).

– *У разі загрози викидня або для профілактики звичних викиднів через лютеїнову недостатність*: 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 до 36-го тижня вагітності.

Діти.

Клінічні дані щодо застосування лікарського засобу дітям відсутні.

Передозування.

Симптоми. Передозування може проявлятися симптоматикою побічних реакцій, у тому числі сонливістю, запамороченням, ейфорією, дисменореєю, зменшенням тривалості циклу, метрорагією. Для деяких осіб звичайна доза може виявитися надмірною через наявність або вторинну появу нестабільної ендогенної секреції прогестерону, підвищену чутливість до лікарського засобу або дуже низький супутній рівень естрадіолу в крові.

Лікування. У разі передозування слід:

- зменшити дозу прогестерону або призначати прийом прогестерону ввечері перед сном протягом 10 діб за цикл у разі сонливості або скороминущого запаморочення;
- перенести початок лікування на пізніший термін у циклі (наприклад 19-та доба замість 17-ї) в разі його скорочення або кров'яних виділень;
- перевірити, чи достатній рівень естрадіолу у пацієнтки, яка одержує замісну гормональну терапію в передменопаузі.

Побічні реакції.

Всі побічні реакції приведено за системами органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ — $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ — $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

При пероральному застосуванні спостерігалися такі явища:

Системи органів	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Репродуктивна система та молочні залози	Зміна менструацій, аменореї, переміжні кровотечі	Мастодинія		
Нервова система	Головні болі	Сонливість, короткочасне відчуття запаморочення		Депресія
Шлунково-кишковий тракт		Блювання, діарея, запор	Нудота	
Печінка і жовчовивідні шляхи		Холестатична жовтяниця		
Імунна система				Кропив'янка
Шкіра та підшкірна клітковина		Свербіж, акне		Хлоазма

Також можуть спостерігатись такі побічні реакції, як зміна лібідо, дискомфорт у грудях, передменструальні симптоми, гіпертермія, безсоння, алопеція, гірсутизм, венозна тромбоемболія, емболія легеневої артерії, затримка рідини, зміна маси тіла, шлунково-кишкові розлади, анафілактичні реакції.

Сонливість і/або скороминуще відчуття запаморочення найбільше спостерігаються в разі супутньої гіпоестрогенії. Зменшення дози лікарського засобу 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.

При вагінальному застосуванні лікарського засобу можливі реакції гіперчутливості, включаючи печіння, свербіж, гіперемію, а також появу маслянистих виділень.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. Капсули по 100 мг: по 15 капсул у блістері; по 2 блістери в картонній пачці. Капсули по 200 мг: по 14 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЛАБОРАТОРІОС ЛЕОН ФАРМА С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Калле Ла Валліна С/Н, Полігоно Індастріал Наватеджера, Віллаквілаамбре, 24193, Іспанія