









**Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

**1. Tên thuốc: Luteina 100 mg**

**2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:**

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Đề xa tầm tay trẻ em.*

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.*

**3. Thành phần công thức thuốc:**

Hoạt chất: Mỗi viên nén đặt âm đạo có chứa 100 mg progesterone.

Tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột ngô gelatin hóa, natri croscarmellose, hypromellose, acid citric monohydrat, magiê stearat, silica dạng keo khan.

**4. Dạng bào chế:**

Viên nén đặt âm đạo, không bao, màu trắng, hai mặt lồi, khắc "100" ở một mặt và "22" ở mặt còn lại.

**5. Chỉ định:**

Hỗ trợ hoàng thể như một phần của phác đồ điều trị bằng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ hiếm muộn.

**6. Liều dùng, cách dùng:**

Liều dùng: Mỗi lần 100 mg, dùng đường âm đạo 3 lần mỗi ngày, bắt đầu lúc lấy noãn và nên được tiếp tục trong 30 ngày nếu thai kỳ đã được xác nhận.

Cách dùng: Giữ tư thế nằm ngửa, đưa viên progesterone sâu vào trong âm đạo. Đặt thuốc theo trình tự sau đây:

1. Đặt một đầu của viên thuốc vào dụng cụ đặt, sau đó cẩn thận làm ẩm bằng nước sạch.
2. Đưa nhẹ nhàng dụng cụ đặt cùng viên thuốc vào âm đạo càng sâu càng tốt, tốt nhất là ở tư thế nằm ngửa.
3. Dùng que đẩy của dụng cụ đặt, đẩy viên thuốc vào âm đạo. Viên thuốc phải ở trạng thái nằm, để có thể tan hết. Tốt nhất nên đặt thuốc trước khi đi ngủ.
4. Sau mỗi lần đặt thuốc, cần rửa dụng cụ đặt bằng nước ấm và lau khô.

### **7. Chống chỉ định:**

Dị ứng với thuốc hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Chảy máu âm đạo không rõ nguyên nhân.

Sẩy thai đã biết hoặc mang thai ngoài tử cung

Đã biết hoặc nghi ngờ ung thư vú hoặc đường sinh dục

Thuyên tắc huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch đang hoạt động hoặc viêm tắc tĩnh mạch nặng, hoặc có tiền sử các biến cố này

Bệnh gan hoặc rối loạn chức năng gan nghiêm trọng

Có rối loạn chuyển hóa porphyri (rối loạn di truyền hay mắc phải của một số enzym).

### **8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

Nên ngừng sử dụng thuốc khi nghi ngờ hoặc có bất kỳ rối loạn nào sau đây:

Nhồi máu cơ tim, rối loạn mạch máu não, huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch hoặc thuyên tắc phổi), viêm tắc tĩnh mạch hoặc huyết khối võng mạc.

Thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ đến trung bình.

Bệnh nhân có tiền sử trầm cảm cần được theo dõi chặt chẽ. Cân nhắc ngừng sử dụng nếu các triệu chứng xấu đi.

Vì Progesterone có thể gây giữ nước ở một mức độ nào đó, các tình trạng có thể bị ảnh hưởng bởi yếu tố này (ví dụ như động kinh, đau nửa đầu, hen suyễn, rối loạn chức năng tim hoặc thận) cần phải theo dõi cẩn thận.

Giảm độ nhạy cảm insulin và do đó giảm dung nạp glucose đã được quan sát thấy ở một số ít bệnh nhân dùng thuốc kết hợp estrogen-progesterone. Cơ chế của hiện tượng không được biết đến. Vì lý do này, bệnh nhân tiểu đường nên được quan sát cẩn thận trong khi điều trị bằng progesterone.

Sử dụng steroid sinh dục cũng có thể làm tăng nguy cơ tổn thương mạch máu võng mạc. Để ngăn ngừa những biến chứng sau này, cần thận trọng ở bệnh nhân > 35 tuổi, người hút thuốc và những người có yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch. Nên ngừng sử dụng trong trường hợp thiếu máu cục bộ thoáng qua, xuất hiện đau đầu dữ dội đột ngột hoặc suy giảm thị lực liên quan đến phù gai thị hoặc xuất huyết võng mạc.

Việc ngừng dùng progesterone đột ngột có thể gây tăng lo lắng, ủ rũ và tăng nhạy cảm với các cơn co giật.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng progesterone, bệnh nhân và bạn tình nên được bác sĩ đánh giá nguyên nhân gây vô sinh.

### **9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

Sử dụng ở phụ nữ có thai:

Thuốc chỉ được chỉ định trong ba tháng đầu của thai kỳ để sử dụng như một phần của phác đồ hỗ trợ sinh sản (ART).

Các dữ liệu về nguy cơ dị tật bẩm sinh bao gồm bất thường ở bộ phận sinh dục của trẻ sơ sinh nam và nữ do ảnh hưởng của thuốc trong thời kỳ mang thai vẫn còn hạn chế và chưa đủ thuyết phục.

Trong thử nghiệm quan trọng, tỷ lệ dị tật thai nhi sau 10 tuần tiếp xúc với Progesterone là 4,5%, tổng cộng có 7 trường hợp dị tật thai nhi (lỗ rò thực quản, tai phải kém phát triển với thiếu âm đạo, động mạch chủ nhỏ / trào ngược van tim / lệch vách ngăn, biến dạng bàn tay, sứt môi / hở hàm ếch, não úng thủy và holoprosencephaly / proboscis / polydactylia) được ghi nhận ở 404 bệnh nhân. Tỷ lệ dị tật thai nhi quan sát được trong quá trình thử nghiệm lâm sàng được so sánh với tỷ lệ biến cố được mô tả trong dân số chung, mặc dù tổng mức phơi nhiễm quá thấp để có thể đưa ra kết luận.

Số ca sảy thai tự nhiên và mang thai ngoài tử cung liên quan đến việc sử dụng progesterone được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng lần lượt là 5,4% và 1%.

#### Sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú:

Progesterone bài tiết qua sữa. Do đó không nên sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

#### **10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:**

Thuốc có ảnh hưởng nhỏ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Progesterone có thể gây buồn ngủ và/hoặc chóng mặt. Do vậy cần thận trọng đối với người lái xe và sử dụng máy móc.

#### **11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

Các thuốc hoạt hóa cytochrome-P450-3A4 ở gan (ví dụ như rifampicin, carbamazepine hoặc các sản phẩm thảo dược chứa - St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) có thể làm tăng tốc độ thải trừ và do đó làm giảm sinh khả dụng của progesterone.

Ngược lại ketoconazole và các chất ức chế cytochrome P450-3A4 khác có thể làm giảm tốc độ thải trừ và do đó làm tăng sinh khả dụng của progesterone.

Ảnh hưởng của việc dùng đồng thời các sản phẩm đặt âm đạo đến việc tiếp xúc với progesterone từ thuốc chưa được đánh giá. Tuy nhiên, progesterone không được khuyến khích sử dụng với các sản phẩm âm đạo khác (chẳng hạn như các sản phẩm chống nấm) vì điều này có thể làm thay đổi sự giải phóng và hấp thụ progesterone từ viên đặt âm đạo.

#### **12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:**

Các phản ứng có hại của thuốc được báo cáo thường xuyên nhất trong quá trình điều trị với Progesterone ở bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng là nhức đầu, rối loạn âm hộ và co thắt tử cung, được báo cáo lần lượt ở 1,5%, 1,5% và 1,4% đối tượng. Bảng dưới

đây hiển thị các phản ứng có hại của thuốc ở phụ nữ được điều trị bằng progesterone trong thử nghiệm lâm sàng được phân bổ theo các hệ cơ quan (SOC) và tần suất.

Hệ cơ quan (SOC)	Phổ biến ( $> 1/100$ và $< 1/10$ )	Không phổ biến ( $> 1/1000$ và $< 1/100$ )	Không biết*** (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt, Mất ngủ	Mệt mỏi
Rối loạn tiêu hóa	Chướng bụng Đau bụng Buồn nôn	Bệnh tiêu chảy Táo bón	Nôn mửa
Rối loạn da và mô dưới da		Mày đay Phát ban	Phản ứng quá mẫn
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Co thắt tử cung	Rối loạn âm đạo * Nấm âm đạo Rối loạn vú ** Ngứa bộ phận sinh dục	
Các rối loạn chung		Phù ngoại vi	

\* Các rối loạn âm đạo như khó chịu vùng âm đạo, cảm giác nóng rát âm đạo, tiết dịch âm đạo, khô âm đạo và xuất huyết âm đạo, đã được báo cáo sau khi sử dụng progesterone, với tần suất báo cáo tích lũy là 1,5%.

\*\* Các rối loạn về vú, chẳng hạn như đau vú, sưng vú và căng tức vú đã được báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng dưới dạng các trường hợp đơn lẻ, với tần suất báo cáo tích lũy là 0,4%.

\*\*\* Các trường hợp ghi nhận trong quá trình trải nghiệm.

**Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

### 13. Quá liều và cách xử trí:

Liều cao Progesterone có thể gây buồn ngủ

Xử trí quá liều: Ngưng sử dụng thuốc, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

#### 14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm điều trị: Hormon, Nội tiết tố.

Mã ATC: G03DA04.

Progesterone là một hormon steroid được tiết ra chủ yếu từ hoàng thể ở nửa sau chu kỳ kinh nguyệt. Đó là chất mẫu ban đầu của nhóm progestin (còn gọi là nhóm progestogen, progestagen, gestagen, gestogen) gồm một số hormon tự nhiên hoặc tổng hợp hóa học có chung một số tác dụng dược lý với progesterone. Progesterone được hình thành từ các tiền chất steroid trong buồng trứng, tinh hoàn, vỏ thượng thận và nhau thai. Hormon tạo hoàng thể (LH) kích thích và tổng hợp và xuất hiện progesterone từ hoàng thể. Progesterone giúp cho trứng làm tổ và rất cần thiết để duy trì thai sản. Hormon được xuất tiết với nồng độ cao ở nửa sau thai kỳ. Cùng với lượng estrogen nội sinh được tiết ra đầy đủ ở người phụ nữ bình thường, progesteron sẽ làm nội mạc tử cung tăng sinh chuyển sang giai đoạn chế tiết (giai đoạn hoàng thể). Progesteron giảm tiết đột ngột vào cuối vòng kinh là nguyên nhân chủ yếu khởi đầu kinh nguyệt.

Progesterone còn có tác dụng làm chất nhầy cổ tử cung ít đi và đặc quánh lại khiến tinh trùng khó thâm nhập. Progesterone làm tăng nhẹ thân nhiệt ở pha xuất tiết của kinh nguyệt.

Progesterone kích thích nang vú phát triển và làm giãn cơ trơn tử cung.

#### 15. Đặc tính dược động học:

##### Hấp thu

Nồng độ progesterone trong huyết thanh tăng lên sau khi sử dụng thuốc được ghi nhận ở 12 phụ nữ tiền mãn kinh khỏe mạnh. Vào ngày điều trị đầu tiên, Cmax trung bình  $19,8 \pm 2,9$  ng / mL với T max là  $17,3 \pm 3,0$  giờ sau khi dùng thuốc ba lần mỗi ngày cách nhau 8 giờ.

Khi dùng đa liều, nồng độ ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng khoảng 1 ngày sau khi bắt đầu điều trị. Nồng độ đáy  $10,9 \pm 2,7$  ng / mL được quan sát với AUC<sub>0-24</sub> là  $436 \pm 43$  ng \* giờ / mL vào ngày thứ 5.

##### Phân bố

Progesterone liên kết khoảng 96% đến 99% với protein huyết tương, chủ yếu với albumin huyết tương và globulin liên kết corticosteroid.

##### Chuyển hóa

Progesterone được chuyển hóa chủ yếu qua gan thành pregnanediols và pregnanolones. Pregnanediols và pregnanolones được liên hợp trong gan thành các chất chuyển hóa glucuronid và sulfat. Các chất chuyển hóa của progesterone được bài tiết qua mật có thể được liên hợp và chuyển hóa tiếp trong ruột thông qua quá trình khử, hydroxyl hóa và epime hóa.

##### Thải trừ



Progesterone đào thải qua thận và mật. Sau khi tiêm progesterone theo liều khuyến cáo trên nhãn, 50-60% các chất chuyển hóa bài tiết qua thận; khoảng 10% thải trừ qua mật và phân. 70% liều sử dụng được thải trừ ở dạng chuyển hóa. Chỉ một phần nhỏ progesterone ở dạng không biến đổi được bài tiết qua mật.

**16. Quy cách đóng gói:**

Hộp 2 vỉ x 15 viên nén đặt âm đạo, kèm 01 dụng cụ đặt.

Hộp 4 vỉ x 15 viên nén đặt âm đạo, kèm 01 dụng cụ đặt.

Hộp 2 vỉ x 15 viên nén đặt âm đạo

Hộp 4 vỉ x 15 viên nén đặt âm đạo

**17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

- Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm.
- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- TCCL: Tiêu chuẩn cơ sở.



**18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:**

**Adamed Pharma S.A.**

ul. Marszałka Józefa Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice, Ba Lan.

*Ngày cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng thuốc:*