

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lutinus 100 mg emätinpuikko, tabletti

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi emätinpuikko, tabletti sisältää 100 mg progesteronia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: 1 emätinpuikko, tabletti sisältää noin 760 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Emätinpuikko, tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kupera ja pitkänomainen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu merkintä "FPI" ja toiselle "100".

Emätinpuikkojen mukana pakkauksessa on yksi polyeteenistä valmistettu asetin.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Keltarauhasen toimintaa täydentävä Lutinus on tarkoitettu käytettäväksi avusteisten lisääntymismenetelmien (ART) yhteydessä hedelmättömillä naisilla.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

##### *Aikuiset*

Lutinus -valmisteen annos on 100 mg emättimeen 3 kertaa vuorokaudessa alkaen munasolujen keräämisestä. Annostusta tulee jatkaa 30 päivän ajan, jos raskaus on varmennettu.

##### *Pediatriset potilaat*

Valmisteen käytöstä lapsilla ei ole kokemusta, sillä Lutinus ei ole tarkoitettu lapsille.

##### *Iäkkäät potilaat*

Kliinisiä tietoja ei ole kerätty yli 65-vuotiaista potilaista.

##### *Käyttö erityisryhmillä*

Lutinuksen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta.

#### Antotapa

Lutinus asetetaan suoraan emättimeen pakkauksessa olevan asettimen avulla.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Lutinus -valmistetta ei tule käyttää henkilöillä joilla on jokin seuraavista:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Tuntemattomasta syystä johtuva verenvuoto emättimestä

- Tiedossa oleva keskeytynyt keskenmeno tai kohdunulkoinen raskaus
- Vaikea maksan toimintahäiriö tai maksasairaus
- Tiedossa oleva tai epäilty rinta- tai sukuelinsyöpä
- Aktiivinen valtimo- tai laskimotromboembolia, vaikea tromboflebiitti tai anamneesissa jompikumpi näistä.
- Porfyria

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lutinus -hoito tulee keskeyttää, jos jotain seuraavista epäillään: sydäninfarkti, aivoverenkierron häiriöt, valtimo- tai laskimotromboembolia (laskimotromboosi tai keuhkoembolia), tromboflebiitti tai verkkokalvon tromboosi.

Käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö.

Potilaita, jotka ovat aiemmin sairastaneet masennusta, tulee tarkkailla huolellisesti. Hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos oireet pahenevat.

Koska progesteroni saattaa aiheuttaa jonkinasteista nesteen kertymistä, on sairauksia joihin tämä saattaa vaikuttaa (esim. epilepsia, migreeni, astma, sydämen ja munuaisten toimintahäiriöt) seurattava huolellisesti.

Insuliiniherkkyyden laskua ja siten glukoositoleranssin pienenevistä on havaittu pienellä osalla estrogeeni-progesteroni -yhdistelmähoitoa saaneista potilaista. Tämän aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. Tämän vuoksi diabeetikkoja tulisi seurata huolellisesti progesteronihoidon yhteydessä.

Sukupuolisteroidit saattavat myös nostaa verkkokalvon verisuonivaurioiden riskiä. Näiden haittojen ehkäisemiseksi tulisi noudattaa varovaisuutta yli 35-vuotiailla, tupakoivilla ja potilailla, joilla on suurentunut ateroskleroosiriski. Käyttö tulee lopettaa jos potilaalle ilmaantuu ohimenevä iskeeminen tapahtuma, äkillinen kova päänsärky tai näköhäiriöitä liittyen papilledeemaan tai verkkokalvon verenvuotoon.

Äkillinen progesteronin käytön keskeyttäminen saattaa aiheuttaa lisääntynyttä ahdistuneisuutta, ärtyisyyttä sekä herkistää kouristuksille.

Ennen Lutinus-valmisteen käytön aloittamista potilaan ja hänen partnerinsa olisi syytä käydä lääkärissä selvittämässä hedelmättömyyden syy.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Läkkeet, joiden tiedetään indusoivan maksan sytokromi P450-3A4-järjestelmää (esim. rifampisiini, karbamatsepiini tai mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet), saattavat nopeuttaa progesteronin eliminaatiota ja siten laskea progesteronin biologista hyötyosuutta. Sitä vastoin ketokonatsoli ja muut sytokromi P450-3A4-inhibiittorit saattavat hidastaa eliminaationopeutta ja siten suurentaa progesteronin biologista hyötyosuutta.

Muiden vaginaalisten valmisteiden samanaikaisen käytön vaikutusta altistumiseen Lutinus -valmisteen sisältämälle progesteronille ei ole arvioitu. Lutinus -valmisteen käyttö yhdessä muiden vaginaalisten valmisteiden (kuten sienilääkkeiden) kanssa ei kuitenkaan ole suositeltavaa, sillä se voi vaikuttaa progesteronin vapautumiseen ja imeytymiseen emätinpuikosta.

#### 4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Lutinus-emätinpuikot ovat tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, osana avusteista lisääntymismenetelmää (ART).

Raskaudenaikaiseen kohdunsisäiseen altistukseen liittyvästä synnynnäisten epämuodostumien riskistä (mm. poika- tai tyttölasten sukuelinten poikkeavuuksien riskistä) on vain rajatusti tietoa.

10 viikon avaintutkimuksessa, jossa potilaat altistettiin Lutinus 100mg kolmesti päivässä, sikiöiden poikkeavuuksia esiintyi 4,5 %:lla. 404 potilaasta 7 sikiöllä havaittiin poikkeavuutta (ruokatorven fisteli, vajavaisesti kehittynyt oikea korva ja hypospadia, pieni aorta/läppävuoto/väliseinän poikkeavuus, käden epämuodostuminen, kitalakihalkio/huulihalkio, hydrokefalus ja holoprosenkefalia/proboscis/polydaktylia). Kliinisessä tutkimuksessa havaittujen poikkeavuuksien esiintyvyys sikiöllä on verrattavissa tapahtumien yleisyyteen normaaliväestössä, vaikkakaan johtopäätöstä tästä ei voida vetää pienen tutkimuspopulaation takia.

Avaintutkimuksen aikana havaittiin spontaaneja abortteja 5,4 %:lla ja kohdunulkoisia raskauksia 1 %:lla kun Lutinusta käytettiin annoksella 100mg kolmesti päivässä.

#### Imetys

Äidinmaidossa on todettu havaittavia määriä progesteronia. Siksi Lutinusta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Lutinuksella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Progesteroni saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja/tai huimausta, tämän vuoksi ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Kun Lutinus -hoitoa käytettiin kliinisissä tutkimuksissa hedelmöityshoitojen yhteydessä, sen yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky (ilmoitettiin 1,5 %:lla tutkimushenkilöistä), ulkosynnyttimien ja emättimen häiriöt (1,5 %) ja kohdun supistelu (1,4 %). Seuraavassa taulukossa esitetään elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina pääasiallisimmat haittavaikutukset, joita Lutinus -hoitoa saaneilla naisilla esiintyi kliinisissä tutkimuksissa.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset (&gt; 1/100 ja &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinaiset (&gt; 1/1 000 ja &lt; 1/100)</b>	<b>Yleisyys tuntematon*** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
Hermosto	Päänsärky	Huimaus, unettomuus	Väsymys
Ruoansulatus-elimistö	Vatsan turvotus, vatsakipu, pahoinvointi	Ripuli, ummetus	Oksentelu
Iho ja ihonalainen kudokset		Nokkosihottuma, ihottuma	Yliherkkyysoireet
Sukupuolielimet ja rinnat	Kohdun supistelu	Ulkosynnyttimien ja emättimen häiriöt*, emättimen mykoosi, rintojen häiriöt**, sukuelinten kutina	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Ääreisosien turvotus	

\* Lutinus -valmisteen käytön jälkeen on ilmoitettu ulkosynnyttimien ja emättimen vaivoja, kuten epämukavaa tunnetta ulkosynnyttimien ja emättimen alueella, emättimen poltetta, eritevuotoa emättimestä, ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuutta ja verenvuotoa emättimestä. Ilmoitusten mukaan niiden kumulatiivinen esiintymistiheys on ollut 1,5 %.

\*\* Kliinisessä tutkimuksessa ilmoitettiin yksittäisinä tapauksina rintojen häiriöitä, kuten rintojen kipua, turvotusta ja arkuutta. Ilmoitusten mukaan niiden kumulatiivinen esiintymistiheys oli 0,4 %.

\*\*\* Markkinoille tulon jälkeen havaitut tapaukset

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Suuret progesteroniannokset saattavat aiheuttaa uneliaisuutta.

Yliannostustapauksessa Lutinus -hoito lopetetaan, ja asianmukaiset oireenmukaiset ja elintoimintoja tukevat toimet aloitetaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, progestageenit, pregneeni-4-johdokset  
ATC-koodi: G03DA04

#### Vaikutusmekanismi

Progesteroni on luontaisesti esiintyvä steroidi, jota erittyy munasarjoista, istukasta ja lisämunuaisista. Jos estrogeenimäärä on riittävä, progesteroni saa kohdun limakalvon siirtymään proliferatiivisesta vaiheesta sekretoriseen vaiheeseen. Progesteroni parantaa kohdun limakalvon kykyä ottaa kiinnittyvä alkio vastaan. Kun alkio on kiinnittynyt limakalvolle, progesteronilla on raskautta ylläpitävä vaikutus.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Faasi III kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joille oli tehty alkion siirto, altistettiin 10 viikon ajan keltarauhashormonille annoksella 100 mg kolmesti päivässä (N=390). Heistä 44 %:lla (95% luottamusväli 38,9 - 48,9) raskaus jatkui ja 39,5% (95% luottamusväli 34,6 - 44,5) synnytti elävän lapsen.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Seerumin progesteronipitoisuudet suurenevät, kun 12 terveelle premenopausaaliselle naiselle annettiin Lutinus -emätinpuikkoja. Ensimmäisenä hoitopäivänä keskimääräinen  $C_{\max}$  oli  $19.8 \pm 2.9$  ng/mL ja  $T_{\max}$   $17.3 \pm 3.0$  tuntia kun Lutinus-valmistetta annettiin kolmesti vuorokaudessa 8 tunnin välein.

Toistuvia annoksia käytettäessä vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin noin 1 vuorokauden kuluessa Lutinus -hoidon aloittamisesta. Jäännösarvo  $10.9 \pm 2.7$  ng/mL yhdessä  $AUC_{0-24}$  arvon  $436 \pm 43$  ng\*hr/mL kanssa mitattiin viidentenä päivänä.

### Jakautuminen

Progesteroni sitoutuu noin 96–99-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin ja kortikosteroideja sitovaan globuliiniin.

### Biotransformaatio

Progesteroni metaboloituu lähinnä maksassa, pääasiassa pregnandioleiksi ja pregnanoloneiksi. Pregnandiolit ja pregnanolonit konjugoituvat maksassa glukuronidi- ja sulfaattimetaboliiteiksi. Progesteronin sappeen erittyvät metaboliitit saattavat dekonjugoitua ja metaboloitua suolessa edelleen pelkistymisen, dehydroksylaation ja epimerisaation kautta.

### Eliminaatio

Progesteroni eliminoituu munuaisten ja sapen kautta. Radioaktiivisesti merkittyjen progesteroni-injektoiden jälkeen 50–60 % metaboliiteista erittyy munuaisteitse ja noin 10 % sapen ja ulosteen kautta. Yhteensä noin 70 % annetusta radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy. Vain pieni osuus kanta-aineesta erittyy muuttumattomassa muodossa sappeen.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Progesteroni on ihmisillä ja eläimillä esiintyvä luontainen sukupuolisteroidi, jonka ominaisuudet tunnetaan hyvin ja jolla ei tiedetä olevan toksikologista vaikutusta. Tästä syystä tällä progesteroniemätinpuikolla ei ole tehty toksisuustutkimuksia, lukuun ottamatta paikallisia siedettävyyden- ja ihon herkistymistutkimuksia.

Lutinus -valmisteen ei todettu olevan ärsyttävä, kun sitä annettiin kanin emättimeen kahdesti vuorokaudessa enintään 90 päivän ajan. Sen ei todettu myöskään olevan herkistävä marsuilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Laktoosimonohydraatti  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Povidoni K29/32  
Adipiinihappo  
Natriumvetykarbonaatti  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

ALU/ALU-läpipainopakkaus jossa 3 emätinpuikkoa, tablettia

Läpipainopakkaukset on pakattu pahvipakkauksiin, joissa on 21 tai 90 emätinpuikkoa, tablettia ja 1 asetin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Ferring Lääkkeet Oy  
PL 23  
02241 Espoo

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

24949

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.1.2010 / 19.11.2014

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.5.2019

## **PRODUKTRESUMÉ**



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lutinus 100 mg, vaginaltablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En vaginaltablett innehåller 100 mg progesteron.

Hjälpämne med känd effekt:

En vaginaltablett innehåller ca 760 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginaltablett

Vit till benvit, konvex och avlång tablett präglad med ”FPI” på ena sidan och ”100” på den andra.

Vaginaltablettarna tillhandahålls med en vaginalapplikator av polyetylen.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lutinus är indicerat som lutealfasstöd vid assisterad befruktning (ART) för infertila kvinnor.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

*Vuxna*

Dosen av Lutinus är 100 mg administrerat vaginalt 3 gånger dagligen med start vid oocytinsamling. Administreringen av Lutinus ska fortsätta i 30 dagar om graviditet har bekräftats.

*Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Lutinus för en pediatrik population.

*Äldre*

Det finns inga kliniska data från patienter över 65 år.

*Användning hos särskilda patientgrupper*

Det finns ingen erfarenhet av användning av Lutinus hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Administreringsätt

Lutinus ska införas direkt i vagina med medföljande applikator som finns i förpackningen.

### 4.3 Kontraindikationer

Lutinus ska inte användas hos personer med några av följande tillstånd:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Vaginal blödning av okänd etiologi
- Känd misslyckad abort eller ektopisk graviditet
- Gravyt nedsatt leverfunktion eller leversjukdom
- Känd eller misstänkt cancer i bröst eller genitalregionen
- Aktiv arteriell eller ven-tromboemboli eller svår tromboflebit, eller anamnes av dessa tillstånd
- Porfyri

### 4.4 Varningar och försiktighet

Lutinus ska sättas ut om något av följande tillstånd misstänks:

Hjärtinfarkt, cerebrovasculära störningar, arteriell eller ven-tromboemboli (ventromboemboli eller lungemboli), tromboflebit eller retinal trombos.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Patienter med depression i anamnesen ska övervakas noggrant. Överväg utsättning av behandlingen om symtomen förvärras.

Eftersom progesteron kan orsaka viss grad av vätskeretention kräver tillstånd som påverkas av denna faktor (t ex epilepsi, migrän, astma, nedsatt hjärt- eller njurfunktion) noggrann övervakning.

En minskning i insulinkänslighet och därigenom i glukostolerans har observerats hos ett litet antal patienter som fått östrogen-progesteron-kombinationer. Mekanismen bakom denna minskning är okänd. Därför ska diabetespatienter noggrant övervakas under progesteronterapi.

Könssteroider kan även öka risken för vaskulära skador i retina. För att förebygga dessa komplikationer ska försiktighet iaktas hos användare >35 år, rökare och hos dem med riskfaktorer för ateroskleros. Behandlingen ska avslutas vid övergående fall av ischemiska anfall, uppträdande av plötslig svår huvudvärk eller synstörningar relaterade till papillärt ödem eller retinal blödning.

Abrupt utsättning av progesteron kan orsaka ökad ångest, humörförändring och ökad krampkänslighet.

Innan behandling med Lutinus inleds ska patienten och hennes partner utvärderas av läkare med avseende på orsaker till infertilitet.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som är kända inducerare av cytokrom P450-3A4-systemet i levern (t ex rifampicin, karbamazepin eller Johannesört (*Hypericum perforatum*)-innehållande naturläkemedel) kan öka eliminationshastigheten och därigenom minska biotillgängligheten av progesteron.

I motsats kan ketokonazol och andra hämmare av cytokrom P450-3A4 minska eliminationshastigheten och därigenom öka biotillgängligheten av progesteron.

Effekten på exponering av progesteron från Lutinus vid samtidig användning av andra vaginala produkter har inte utvärderats. Samtidig behandling med Lutinus och andra vaginala produkter (såsom svampmedel) rekommenderas dock inte eftersom detta kan förändra progesteronfrisättningen och absorptionen från vaginaltablett.

### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

#### Graviditet

Lutinus vaginaltablett är endast indicerad under graviditetens första trimester, för användning som en del i behandlingen vid assisterad befruktning (ART).

Det finns begränsad mängd data avseende risken för kongenitala missbildningar, inklusive genitala avvikelser hos pojkar och flickor, efter intrauterin exponering under graviditet.

I pivotala studier var andelen fostermisbildningar 4,5% i den grupp som hade fått Lutinus 100 mg 3 gånger dagligen under 10 veckor. Totalt 7 fall av fostermisbildningar (t ex esofageal fistel, underutvecklat högeröra med hypospadi, småaorta/valvulär regurgitering/septumdeviation, handdeformering, gomspalt/kluven läpp, hydrocefalus och holoprosencefali/proboskis/polydaktyli) sågs vid behandling av 404 patienter. Andelen fostermisbildningar observerade i den kliniska studien är jämförbar med andelen hos den vanliga befolkningen. Andelen behandlade patienter är dock för låg för att kunna dra någon slutsats.

I den pivotala studien var antalet spontana aborter och ektopiska graviditeter förknippade med användning av Lutinus 100 mg 3 gånger dagligen, 5,4% respektive 1%.

#### Amning

Spår av progesteron har identifierats i mjölken hos mödrar. Därför ska Lutinus inte användas under amning.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lutinus har mindre eller måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Progesteron kan orsaka dåsighet och/eller yrsel; därför ska försiktighet iaktas hos patienter som kör bil eller använder maskiner.

### 4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med Lutinus hos IVF-patienter i kliniska studier är huvudvärk, vulvovaginala störningar och uteruskramp, rapporterade hos 1,5%, 1,5% respektive 1,4% av försökspersonerna. Tabellen nedan visar de huvudsakliga biverkningarna hos kvinnor behandlade med Lutinus i den kliniska studien, presenterade enligt organsystemklassificering och frekvens.

Organsystemklass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Ingen känd frekvens*** (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, sömnlöshet	Utmattning
Magtarmkanalen	Utspänd buk, buksmärta, illamående	Diarré, förstoppning	Kräkning
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria, hudutslag	Överkänslighetsreaktioner
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Uteruskramp	Vulvovaginala störningar*, vaginal mykos, bröststörningar**, genital klåda	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Perifert ödem	

\*Vulvovaginala störningar såsom vulvovaginalt obehag, vaginal sveda, vaginal flytning, vulvovaginal torrhet och vaginal blödning har rapporterats efter användning av Lutinus, med en kumulativ rapportfrekvens om 1,5%.

\*\*Bröststörningar såsom smärta, svullnad och ömhet i bröstet har rapporterats i den kliniska studien som enstaka fall, med en kumulativ rapportfrekvens om 0,4%.

\*\*\*Fall rapporterade efter marknadsföring.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Höga doser av progesteron kan orsaka dåsighet.

Behandling av överdosering består av utsättande av Lutinus tillsammans med insättande av lämpliga symtomatiska och stödjande åtgärder.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet; Progestogener; Pregnen-(4)-derivat

ATC-kod G03DA04.

#### Verkningsmekanism

Progesteron är ett naturligt förekommande hormon som utsöndras via ovarierna, placenta och binjurarna. Vid förekomst av tillräckligt med östrogen förvandlar progesteron ett proliferativt endometrium till ett sekretoriskt endometrium. Progesteron är nödvändigt för att öka endometriets mottaglighet för implantation av ett embryo. När embryot är implanterat verkar progesteron för att bevara graviditeten.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Pågående graviditet och nedkomsten av levande barn efter en 10-veckors studie med luteal stöd med Lutinus 100 mg 3 gånger dagligen (N=390) hos patienter som fick en embryotransfer i fas III-studier var 44% (95% CI 38,9; 48,9) respektive 39,5% (95% CI 34,6; 44,5).

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Serumkoncentrationerna av progesteron ökade efter administrering av Lutinus vaginaltabletter hos 12 friska premenopausala kvinnor. På behandlingens första dag var medelvärdet för  $C_{max}$   $19,8 \pm 2,9$  ng/ml med  $T_{max}$  på  $17,3 \pm 3,0$  timmar efter administrering av Lutinus 3 gånger dagligen med 8 timmars mellanrum.

Vid upprepad dosering uppnåddes steady state-koncentrationer inom 1 dag efter påbörjad behandling med Lutinus. Genomsnittliga värden på  $10,9 \pm 2,7$  ng/ml observerades med en  $AUC_{0-24}$  på  $436 \pm 43$  ng\*hr/ml dag 5.

#### Distribution

Progesteron är till omkring 96–99% bundet till plasmaproteiner, primärt till serumalbumin och kortikosteroidbindande globulin.

### Metabolism

Progesteron metaboliseras huvudsakligen i levern, i stor utsträckning till pregnandiol och pregnenolon. Pregnandiol och pregnenolon konjungeras i levern till glukuronid- och sulfat-metaboliter. Progesteronmetaboliter som utsöndras via gallan kan dekonjungeras och kan vidaremetaboliseras i tarmarna via reduktion, dehydroxylering och epimerisering.

### Eliminering

Progesteron elimineras via njurarna och gallan. Efter injektion av radioaktivt märkt progesteron uppträder 50–60% av metabolitutsöndringen via njurarna och c:a 10% via galla och faeces. Total uppsamling av det radioaktivt märkta materialet svarar för 70% av administrerad dos. Endast en liten del progesteron utsöndras oförändrat via gallan.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Progesteron är ett välkänt könshormon som är naturligt förekommande hos människa och djur, utan toxiska effekter. Därför har inte toxicitetsstudier genomförts med denna vaginala progesteronberedning med undantag för lokal tolerans och hudsensibiliseringsstudier.

Lutinus visade inga irriterande effekter efter högst 90 dagars daglig vaginal administrering hos kanin, och visades även vara icke-sensibiliserande hos marsvin.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Laktosmonohydrat  
Pregelatiniserad majsstärkelse  
Povidon K29/32  
Adipinsyra  
Natriumvätekarbonat  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

ALU/ALU-blister med 3 vaginaltabletter.

Blistren är förpackade i kartonger om:  
21 eller 90 vaginaltabletter med 1 vaginalapplikator.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ferring Lääkkeet Oy  
PB 23  
02241 Esbo

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

24949

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

8.1.2010 / 19.11.2014

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.5.2019