FASS

# Lutinus

**Ferring**

Vaginaltablett 100 mg

(Vit till benvit konvex, avlång tablett med prägling FPI på ena sidan och 100 på den andra. 13,0 x 22,0 mm)

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

**Aktiv substans:**

Progesteron

**ATC-kod:**

G03DA04

Läkemedel från Ferring omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé:* 2015-11-11.

## Indikationer

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

## 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 Innehåll
- Odiagnosticerad vaginal blödning
- Känd misslyckad abort eller ektopisk graviditet
- Gravt 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

## 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.

*Pediatrisk population*
Det finns ingen relevant användning av Lutinus för en pediatrisk 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.

*Administreringssätt*

Lutinus ska införas direkt i vagina med medföljande applikator.

## Varningar och försiktighet

Lutinus ska sättas ut om något av följande tillstånd misstänks: Hjärtinfarkt, cerebrovaskulära störningar, arteriell eller ven-tromboemboli (ventromboemboli eller lungemboli), tromboflebit eller retinal trombos.

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

Patienter med depression i anamnesen ska övervakas noggrant. Överväg utsättning 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.

Könshormoner kan även öka risken för vaskulära skador i retina. För att förebygga dessa komplikationer ska försiktighet iakttas 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 synförsämring relaterad till papillärt ödem eller retinal blödning.

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

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

## 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 vaginaltabletten.

## Graviditet

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

Data avseende risken för kongenitala missbildningar, inklusive genitala avvikelser hos pojkar och flickor efter intrauterin exponering under graviditet, är ännu ofullständiga.

I pivotala studier var andelen fostermissbildningar 4,5% i den grupp som hade fått Lutinus 3 gånger dagligen under 10 veckor. Totalt 7 fall av fostermissbildningar (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 fostermissbildningar observerade under fas II-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.

## Trafik

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

## Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling med Lutinus hos IVF-patienter i kliniska studier är huvudvärk, vulvovaginala störningar och uteruskramper, rapporterade hos 1,5%, 1,5% respektive 1,4% av användarna. 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 | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Uteruskramper | Vulvovaginala störningar*, vaginal mykos, bröststörningar**, genital klåda | Överkänslighets-reaktioner |
| Allmänna symtom och/eller | | Perifert ödem | |

| Organsystemklass | Vanliga (≥1/100, <1/10) | Mindre vanliga(≥1/1000, <1/100) | Ingen känd frekvens*** (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|---|---|---|---|
| symtom vid administrerings stället | | | |

*Vulvovaginala störningar såsom vulvovaginalt obehag, vaginal sveda, vaginal flytning, vulvuvaginal torrhet och vaginal blödning har rapporterats efter användning av Lutinus, med en kumulativ rapportfrekvens om 1,5%.
**Bröststörningar såsom smärta, svullnad och ömhet i brösten 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

# Överdosering

Höga doser av progesteron kan orsaka dåsighet.

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

# Farmakodynamik

*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).

# Farmakokinetik

*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±2,9 ng/ml med $T_{max}$ på 17,3±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±2,7 ng/ml observerades med en $AUC_{0-24}$ på 436±43 ng x h/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 märkt progesteron uppträder 50-60% av metabolitutsöndringen via njurarna och c:a 10% via galla och faeces. Total uppsamling av det märkta materialet svarar för 70% av administrerad dos. Endast en liten del progesteron utsöndras oförändrat via gallan.

## Prekliniska uppgifter

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 90 dagars daglig vaginal administrering hos kanin, och visades även vara icke-sensibiliserande hos marsvin.

# Innehåll

## Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 vaginaltablett innehåller 100 mg progesteron.
Hjälpämne med känd effekt: 1 vaginaltablett innehåller ca 760 mg laktosmonohydrat.

## Förteckning över hjälpämnen

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

# Blandbarhet

Ej relevant.

# Hållbarhet, förvaring och hantering

## Hållbarhet

3 år

### Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Vaginaltablett

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

Vaginaltabletterna tillhandahålles med en vaginalapplikator av polyetylen.

## Förpackningsinformation

*Vaginaltablett 100 mg* Vit till benvit konvex, avlång tablett med prägling FPI på ena sidan och 100 på den andra. 13,0 x 22,0 mm
21 styck blister, 238:31, F