

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lutinus 100 mg vaginaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én vaginaltablett inneholder 100 mg progesteron.

Hjelpestoff med kjent effekt: Én vaginaltablett inneholder omtrent 760 mg laktosemonohydrat. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vaginaltablett

Hvit til gulhvit konveks og avlang tablett merket med "FPI" på én side og "100" på den andre.

Vaginaltablettene leveres med én vaginal applikator av polyetylen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lutinus er indisert som lutealstøtte som en del av behandlingsprogrammet for assistert reproduksjonsteknologi (ART) for infertile kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Dosen er 100 mg administrert vaginalt tre ganger daglig. Behandlingen startes ved uthenting av oocytter og fortsettes i 30 dager, dersom graviditet bekreftes.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Lutinus i den pediatriske populasjonen.

Eldre

Det finnes ikke data for pasienter over 65 år.

Spesielle populasjoner

Det er ingen erfaring fra bruk av Lutinus hos pasienter med svekket lever- eller nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Lutinus skal plasseres direkte i skjeden ved hjelp av medfølgende applikator.

4.3 Kontraindikasjoner

Lutinus skal ikke brukes hos individer med noen av følgende tilstander:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1.
- Udiagnostisert vaginalblødning.
- Kjent "missed abortion" (abortus retentus) eller ektopisk graviditet.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon eller leversykdom.

- Kjent eller mistenkt kreft i bryster eller genitalier.
- Aktiv arteriell eller venøs tromboembolisme eller alvorlig tromboflebitt eller slike hendelser i anamnesen.
- Porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lutinus skal seponeres ved mistanke om noen av følgende tilstander: Myokardinfarkt, cerebrovaskulære lidelser, arteriell eller venøs tromboembolisme (venetrombose eller lungeemboli), tromboflebitt eller retinal trombose.

Lutinus skal brukes med forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med depresjon i anamnesen må monitoreres nøye. Dersom symptomene forverres bør seponering vurderes.

Fordi progesteron kan medføre en viss grad av væskeretensjon, krever tilstander som kan påvirkes av dette (f.eks. epilepsi, migrene, astma, nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon) nøye monitorering.

Nedsatt insulinfølsomhet og dermed nedsatt glukosetoleranse er sett hos et lite antall pasienter som fikk behandling med østrogen-progesteron-kombinasjoner. Mekanismen for denne reduksjonen er ikke kjent. Av den grunn bør diabetespasienter monitoreres nøye mens de behandles med progesteron.

Kjønns hormoner kan også øke risikoen for vaskulære lesjoner i retina. For å hindre slike komplikasjoner skal det utvises forsiktighet hos brukere >35 år, røykere og pasienter med risikofaktorer for aterosklerose. Bruken bør avsluttes ved transitorisk iskemisk attack, inntredelse av plutselig kraftig hodepine eller synssvekkelser relatert til papillødem eller blødning i retina.

Brå seponering av progesterondosen kan føre til økt angst, humørsvingninger og økt følsomhet for krampeanfallet.

Før behandling med Lutinus starter, bør pasienten og hennes partner undersøkes av lege for årsaker til infertilitet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som er kjent for å indukere det hepatiske cytokrom P450-3A4-systemet (f.eks. rifampicin, karbamazepin og naturmidler inneholdende johannesurt (*Hypericum perforatum*)) kan øke eliminasjonshastigheten, og dermed redusere biotilgjengeligheten av progesteron.

Derimot kan ketokonazol og andre hemmere av cytokrom P450-3A4 redusere eliminasjonshastigheten, og dermed øke biotilgjengeligheten av progesteron.

Effekten av samtidig bruk av flere vaginale preparater på eksponeringen av progesteron fra Lutinus er ikke vurdert. Lutinus anbefales imidlertid ikke brukt samtidig som andre vaginale preparater (slik som antifungale preparater) da det kan endre progesteronfrigjøringen og -absorpsjonen fra vaginaltablett.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Lutinus vaginaltabletter er kun indisert i første trimester av graviditeten, som en del av behandlingsprogrammet for assistert reproduksjonsteknologi (ART).

Foreløpig finnes kun begrensede og ufullstendige data for risikoen for medfødte misdannelser, inkludert genitale abnormiteter hos gutte- og jentebarn, etter intrauterin eksponering under svangerskapet.

I den pivotale studien var hyppigheten av misdannelser hos foster etter ti ukers eksponering for 100 mg Lutinus tre ganger daglig, 4,5%. Til sammen syv tilfeller av misdannelser hos foster (dvs. øsofageal fistel, underutviklet høyre øre med hypospadi, liten aorta/valvulær regurgitasjon/septumdeviasjon, deformert hånd, leppe-/ganespalte, hydrocefalus og holoprosencefali/proboscis/polydaktyli) ble sett blant 404 pasienter. Hyppigheten av misdannelser hos foster sett i de kliniske studiene er sammenlignbar med hyppigheten av hendelser beskrevet i den generelle befolkningen, selv om den totale eksponeringen er for lav til å kunne trekke konklusjoner.

Antallet spontanaborter og ektopiske graviditeter assosiert med bruken av Lutinus 100 mg vaginaltabletter tre ganger daglig under den pivotale studien, var henholdsvis 5,4% og 1%.

Amming

Detekterbare mengder progesteron er funnet i morsmelk. Lutinus bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lutinus har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Progesteron kan forårsake søvnighet og/eller svimmelhet og forsiktighet bør derfor utvises blant bil- og maskinførere.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandling med Lutinus hos IVF-pasienter i kliniske studier er hodepine, vulvovaginale lidelser og uterine spasmer, rapportert hos henholdsvis 1,5%, 1,5% og 1,4% av pasientene. Tabellen nedenfor viser de viktigste bivirkningene hos kvinner behandlet med Lutinus i den kliniske studien, inndelt etter organklassesytem (SOC) og frekvens.

Organklassesytem (SOC)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Ikke kjent*** (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Svimmelhet Insomni	Fatigue
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Abdominal distensjon Abdominale smerter Kvalme	Diaré Konstipasjon	Oppkast
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Urtikaria Utslett	Overfølsomhetsreaksjoner
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Uterine spasmer	Vulvovaginale lidelser* Vaginal mykose Brystsykdommer** Genital pruritt	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		Perifere ødemer	

* Vulvovaginale lidelser slik som vulvovaginalt ubehag, brennende følelse i skjeden, vaginal utflod, vulvovaginal tørrhet og vaginale blødninger, er rapportert etter bruk av Lutinus, med kumulativ rapporteringsfrekvens på 1,5%.

** Brystsykdommer slik som smerte, hevelse og ømhet i brystene, er rapportert som enkelttilfeller i den kliniske studien, med kumulativ rapporteringsfrekvens på 0,4%.

***Tilfeller sett etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Høye doser av progesteron kan føre til søvnighet.

Behandling av overdosering består av seponering av Lutinus sammen med iverksettelse av passende symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, pregnen (4) derivater, progesteron. ATC-kode: G03DA04.

Virkningsmekanisme

Progesteron er et naturlig forekommende steroid som skilles ut i ovariene, placenta og binyrene. I nærvær av tilstrekkelige mengder østrogen, forvandler progesteron et proliferativt endometrium til et sekretorisk endometrium. Progesteron er nødvendig for å øke endometriets reseptivitet for implantasjon av embryo. Når et embryo er implantert, bidrar progesteron til å opprettholde graviditeten.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ratene for vedvarende graviditet og levende fødsler etter ti ukers lutealstøtte med Lutinus 100 mg tre ganger daglig (N=390) hos pasienter som fikk embryo-transfer i den kliniske fase III-studien, var henholdsvis 44% (95%-KI: 38,9; 48,9) og 39,5% (95%-KI: 34,6; 44,5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Serumkonsentrasjonen av progesteron økte etter administrering av Lutinus vaginaltabletter hos 12 friske premenopausale kvinner. På første behandlingsdag var gjennomsnittlig C_{max} $19,8 \pm 2,9$ ng/ml med T_{max} ved $17,3 \pm 3,0$ timer etter administrering av Lutinus tre ganger daglig med åtte timers mellomrom.

Ved gjentatt dosering ble steady state-konsentrasjon nådd etter omtrent én dag fra påbegynt Lutinus-behandling. Bunnverdier på $10,9 \pm 2,7$ ng/ml ble observert med AUC_{0-24} på 436 ± 43 ng*time/ml på dag 5.

Distribusjon

Omtrent 96-99% av progesteron bindes til serumproteiner, primært til serumalbumin og kortikosteroidbindende globulin.

Biotransformasjon

Progesteron metaboliseres primært i lever, hovedsakelig til pregnandioler og pregnanoloner. Pregnandioler og pregnanoloner konjugeres i lever til glukuronid- og sulfatmetabolitter. Progesteronmetabolitter som utskilles via gallen kan dekonjugeres og metaboliseres videre i tarmen via reduksjon, dehydroksylering og epimerisering.

Eliminasjon

Progesteron utskilles via nyrer og galle.

Etter injisering av merket progesteron, skilles 50-60% av metabolittene ut via nyrene og ca. 10% skilles ut via galle og avføring. Total mengde merket substans gjenfunnet tilsvarer 70% av administrert dose. Kun en mindre mengde uendret progesteron skilles ut i gallen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Progesteron er et velkjent kjønns hormon (steroid) som er naturlig forekommende hos mennesker og dyr, uten kjent toksikologisk effekt. Av den grunn er det ikke utført toksisitetstudier med dette vaginale progesteronpreparatet, med unntak av lokale toleranse- og hudsensibilisering-studier.

Lutinus var funnet å være ikke-irriterende i opptil 90 dager med administrering to ganger daglig til kanin og var også vist å være ikke-sensibiliserende hos marsvin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Silika, hydrofob, kolloidal
Laktosemonohydrat
Maisstivelse, pregelatinisert
Povidon K29/32
Adipinsyre
Natriumhydrogenkarbonat
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium (ALU/ALU) -blisterpakning à 3 vaginaltabletter.

Blisterne er pakket i kartonger à 21 eller 90 vaginaltabletter og én vaginal applikator.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-5883

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

28.05.2010 / 19.11.2014

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2016