

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lutinus 100 mg vaginalne tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vaginalna tableta vsebuje 100 mg progesterona.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 1 vaginalna tableta vsebuje približno 760 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalna tableta

Bela do umazano bela, konveksna in podolgovata tableta z vtisnjeno oznako "FPI" na eni in "100" na drugi strani tablete.

Vaginalnim tabletam je priložen polietilenski vaginalni aplikator.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lutinus je indicirano za podporo rumenemu telescu kot del postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo (ART; "assisted reproductive technologies") pri zdravljenju neplodnih žensk.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasle ženske*

Posamezni odmerek zdravila Lutinus je 100 mg. Uporablja se vaginalno trikrat na dan z začetkom po odvzemu jajčeca. Če je nosečnost potrjena, je potrebno z uporabo zdravila Lutinus nadaljevati še 30 dni.

##### *Pediatrična populacija*

Ni ustreznih indikacij za uporabo zdravila Lutinus pri otrocih.

##### *Starejše ženske*

Kliničnih podatkov za bolnice, starejše od 65 let, ni.

##### *Uporaba pri posebnih skupinah bolnikov*

Izkušenj z uporabo zdravila Lutinus pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter ali ledvic ni.

##### Način uporabe

Zdravilo Lutinus se s pomočjo priloženega aplikatorja vstavi neposredno v nožnico.

#### 4.3 Kontraindikacije

Zdravila Lutinus ne smejo uporabljati posameznice, ki imajo katero od spodaj navedenih stanj:

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- nediagnosticirano vaginalno krvavitev;
- zadržani splav ali ektopično nosečnost;
- hude motnje v delovanju jeter ali hudo bolezen jeter;
- rak dojke ali genitalnega trakta oz. sum nanj;
- aktivno arterijsko ali vensko tromboembolijo oz. hud tromboflebitis, ali prisotnost katerega od teh stanj v anamnezi;
- porfirijo.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabo zdravila Lutinus je potrebno prekiniti, če obstaja sum na prisotnost katerega od naslednjih stanj: miokardni infarkt, cerebrovaskularna bolezen, arterijska ali venska tromboembolija (venska tromboembolija ali pljučna embolija), tromboflebitis ali retinalna tromboza.

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila pri bolnicah z blagimi do zmernimi motnjami v delovanju jeter.

Bolnice z depresijo v anamnezi je potrebno skrbno spremljati. Če se simptomi depresije poslabšajo, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Ker lahko progesteron povzroči določeno stopnjo zastajanja vode, moramo pozorno spremljati stanja, na katera lahko to vpliva (npr. epilepsija, migrena, astma, motnje v delovanju srca ali ledvic). Pri majhnem številu bolnic, ki so jemale zdravila s kombinacijo estrogena in progesterona, so opazili zmanjšanje občutljivosti za inzulin in s tem tudi tolerance na glukozo. Mehanizem tega zmanjšanja ni znan. Bolnice s sladkorno boleznijo moramo zato v času zdravljenja s progesteronom skrbno spremljati.

Uporaba spolnih steroidnih hormonov lahko poveča tveganje za pojav retinalnih žilnih lezij. Za preprečevanje tovrstnih zapletov je potrebna previdnost pri uporabnicah, starejših od 35 let, kadilkah in tistih z dejavniki tveganja za aterosklerozo. Uporabo je potrebno prekiniti v primeru pojava prehodnih ishemičnih dogodkov, nenadnih hudih glavobolov ali motenj vida, ki so povezane s papilarnim edemom ali z retinalno krvavitvijo.

Nenadna prekinitve zdravljenja s progesteronom lahko povzroči povečan občutek tesnobe, slabo razpoloženje in povečano občutljivost za konvulzije.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lutinus naj bolnico in njenega partnerja pregleda zdravnik za opredelitev vzrokov neplodnosti.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki inducirajo jetrni sistem citokroma P450-3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin ali zdravila rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*)), lahko povečajo hitrost izločanja in s tem zmanjšajo biološko uporabnost progesterona.

Nasprotno pa lahko ketokonazol in drugi inhibitorji citokroma P450-3A4 zmanjšajo hitrost izločanja in s tem povečajo biološko uporabnost progesterona.

Vpliva sočasne uporabe drugih zdravil za vaginalno uporabo na izpostavljenost progesteronu iz zdravila Lutinus niso ovrednotili. Uporaba zdravila Lutinus ni priporočljiva skupaj z drugimi zdravili za vaginalno uporabo (kot so protiglivična zdravila), saj lahko to spremeni sproščanje progesterona iz vaginalnih tablet in njegovo absorpcijo.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost:

Uporaba vaginalnih tablet Lutinus je indicirana samo v prvem tromesečju nosečnosti kot del postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo (ART).

Do sedaj zbrani podatki o tveganju za pojav kongenitalnih anomalij, vključno z genitalnimi anomalijami novorojenčkov moškega ali ženskega spola, ki se pojavijo po intrauterini izpostavljenosti zdravilu v času nosečnosti, so pomanjkljivi.

V ključnem preskušanju je bila po 10 tednih izpostavljenosti zdravilu Lutinus 100 mg trikrat na dan pogostnost fetalnih anomalij 4,5 % v skupini, ki je prejela zdravilo Lutinus trikrat na dan. Skupaj so opazili 7 primerov fetalnih anomalij (tj. ezofagealna fistula, nerazvito desno uho s hipospadijo, majhna aorta/valvularna regurgitacija/spremenjen septum, deformacija roke, razcepljeno nebo/razcepljena ustnica, hidrocefalus in holoprosencefalija/proboscis/polidaktilija) pri 404 bolnicah. Pogostnost fetalnih anomalij, ki so jih opazili v kliničnem preskušanju, je primerljiva s pogostostjo teh dogodkov v splošni populaciji, čeprav je skupna izpostavljenost premajhna za ustrezne zaključke.

Med izvajanjem osrednjega kliničnega preskušanja se je pri uporabi zdravila Lutinus 100 mg trikrat na dan spontani splav pojavil pri 5,4 %, ektopična nosečnost pa 1 % preiskovank.

#### Dojenje:

V materinem mleku so izmerili zaznavno količino progesterona, zato uporaba zdravila Lutinus v času dojenja ni priporočljiva.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Lutinus ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Progesteron lahko povzroča dremavost in/ali omotico, zato je pri vožnji in upravljanju s stroji potrebna previdnost.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki pri zdravljenju z zdravilom Lutinus, o katerih so v kliničnih preskušanjih pri ženskah po postopku zunajtelesne oploditve najpogosteje poročali, so glavobol, ki se je pojavil pri 1,5 % bolnic, vulvovaginalna obolenja pri 1,5 % in uterini spazem pri 1,4 % bolnic. Spodnja preglednica prikazuje glavne neželene učinke zdravila pri ženskah, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravile z zdravilom Lutinus, glede na organski sistem in pogostnost.

<b>Organski sistem</b>	<b>pogosti (&gt; 1/100 in &lt; 1/10)</b>	<b>občasni (&gt; 1/1000 in &lt; 1/100)</b>	<b>neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) ***</b>
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, nespečnost	utrujenost
Bolezni prebavil	napihnjenost trebuha, bolečina v abdomnu, slabost	driska, zaprtost	bruhanje
Bolezni kože in podkožja		urtikarija, izpuščaj	preobčutljivostna reakcija
Motnje reprodukcije in dojk	uterini spazem	vulvovaginalna obolenja*, vaginalna mikoza, obolenja dojk**, genitalni pruritus	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		periferni edem	

\* Po uporabi zdravila Lutinus so poročali o pojavu vulvovaginalnih obolenj, kot so neprijeten občutek v vulvovaginalnem predelu, pekoč občutek v vagini, vaginalni izcedek, suhost vulvovaginalnega predela in vaginalna krvavitev, s skupno pogostnostjo 1,5 %.

\*\* V kliničnih preskušanjih so poročali o posameznih primerih obolenj dojk, kot so bolečina v dojkah, otekanje dojk in občutljivost dojk, s skupno pogostnostjo 0,4 %.

\*\*\* Primeri opaženi v obdobju trženja zdravila.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Veliki odmerki progesterona lahko povzročijo omotico.

Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je potrebno zdravljenje z zdravilom Lutinus prekiniti ter uvesti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil; gestageni; derivati pregnena  
Oznaka ATC: G03DA04.

#### Mehanizem delovanja

Progesteron je naravni steroid, ki ga izločajo jajcniki, placenta in nadledvična žleza. Ob prisotnosti zadostne količine estrogena pride endometrijski pod vplivom progesterona iz proliferativne v sekretorno fazo. Progesteron je potreben za povečanje sprejemljivosti endometrija za implantacijo zarodka. Po implantaciji zarodka progesteron vzdržuje nosečnost.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V III. fazi kliničnih preskušanj se je pri ženskah, pri katerih so izvedli prenos zarodka, po 10 tednih podpore rumenemu telescu z zdravilom Lutinus 100 mg trikrat na dan (N=390) nosečnost nadaljevala pri 44 % žensk (95 % CI 38,9; 48,9), živega novorojenčka pa je rodilo 39,5 % (95 % CI 34,6; 44,5).

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Po aplikaciji vaginalnih tablet Lutinus 12 zdravim premenopavznim ženskam se je serumska koncentracija progesterona povečala. Prvi dan zdravljenja je bila povprečna  $C_{max}$   $19,8 \pm 2,9$  ng/ml,  $t_{max}$  pa je bil  $17,3 \pm 3,0$  ure po aplikaciji zdravila Lutinus trikrat na dan v 8-urnih intervalih.

Pri večkratnem odmerjanju dosežemo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1 dan po začetku zdravljenja z zdravilom Lutinus. Najnižjo vrednost  $10,9 \pm 2,7$  ng/mL so opazili pri  $AUC_{0-24}$   $436 \pm 43$  ng\*h/ml 5. dan zdravljenja.

### Porazdelitev

Približno 96 % do 99 % progesterona se veže na serumske beljakovine, predvsem na serumski albumin in transkortin (CBG).

### Biotransformacija

Progesteron se presnavlja predvsem v jetrih, v največji meri do pregnandiolov in pregnanolonov. Pregnandiol in pregnanolon se v jetrih konjugirajo do glukuronidnih in sulfatnih presnovkov. Presnovki progesterona, ki se izločajo z žolčem, se lahko dekonjugirajo in v črevesju presnavljajo naprej v procesih redukcije, dehidroksilacije in epimerizacije.

### Izločanje

Progesteron se izloča skozi ledvica in z žolčem.

Injiciranje označenega progesterona je pokazalo, da se 50–60 % presnovkov izloči skozi ledvica, približno 10 % pa z žolčem in blatom. Skupaj izločenih označenih presnovkov je okoli 70 % aplikiranega odmerka. Z žolčem se izloči le majhen delež nespremenjenega progesterona.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Progesteron je dobro znan, naraven steroidni hormon, ki ima pri ljudeh in živalih vlogo v razmnoževanju in nima znanih toksičnih učinkov. Študije toksičnosti uporabe progesterona v vaginalni farmacevtski obliki zato niso bile izvedene, z izjemo študij lokalnega prenašanja in kožne senzibilizacije.

Ugotovili so, da zdravilo Lutinus nima dražečega delovanja do 90 dni pri dvakrat dnevni vaginalni aplikaciji pri kuncih, poleg tega pa ne povzroča senzibilizacije pri budrah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

hidrofobni koloidni silicijev dioksid  
laktoza monohidrat  
predgelirani koruzni škrob  
povidon K29/32  
adipinska kislina  
natrijev hidrogenkarbonat  
natrijev lavrilsulfat  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnine za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Alu/alu pretisni omoti s 3 vaginalnimi tabletami.

Škatle vsebujejo pretisne omote s skupno 21 ali 90 vaginalnimi tabletami in 1 vaginalnim aplikatorjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Nemčija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/00955/001-002

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16.04.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 13.11.2014

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25. 4. 2019