

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lugesteron 400 mg emätinpuikko, kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 400 mg mikronoitua progesteronia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: yksi kapseli sisältää 4 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko, kapseli, pehmeä

Pitkänomainen kellertävä, pehmeä liivatekapseli (n. 2.5 cm x 0.9 cm), joka sisältää valkeaa öljysuspensiota.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lugesteron 400 mg on tarkoitettu naisille syklien luteaalivaiheen tueksi avusteisten lisääntymismenetelmien (Assisted Reproductive Technology, ART) käytön yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vain emättimeen.

Suosittelun annos on 300-600 mg/vrk kerran tai kahdesti vuorokaudessa otettuna annoksena. Hoito aloitetaan kolmannesta ovulaation jälkeisestä päivästä lähtien 9.–11. raskausviikolle tai kunnes vuoto alkaa.

Pediatriset potilaat

Lugesteron 400 mg -valmisteen käyttöaihe ei ole asianmukainen pediatristen potilaiden hoitoon.

Iäkkäät

Lugesteron 400 mg -valmisteen käyttöaihe ei ole asianmukainen iäkkäiden hoitoon.

Antotapa

Emättimeen

Jokainen Lugesteron 400 mg -kapseli työnnetään syväälle emättimeen.

Kerran päivässä annostelussa potilasta on kehoitettava asettamaan kapseli emättimeen nukkumaan mennessä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kolestaattinen ikterus
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Selvittämätön emätinverenvuoto
- Rintarauhasen tai sukupuolielinten syöpä
- Tromboflebiitti
- Tromboemboliset sairaudet
- Aivoverenvuoto
- Porfyria
- Pähkinä- ja soija-allergia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset:

Ennen hoidon alkua ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana pitää tehdä täydellinen lääkärintutkimus.

Lugesteron 400 mg -valmistetta saa käyttää ainoastaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Lugesteron 400 mg -valmistetta ei ole tarkoitettu uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen hoitoon.

Mikronoidun progesteronin käyttö raskauden toisen ja viimeisen kolmanneksen aikana voi johtaa raskausmaksasairauteen tai hepatosellulaariseen maksasairauteen kehittymiseen.

Hoito pitää lopettaa, jos todetaan keskenmeno, jossa sikiö jää kohtuun.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Progestageenit voivat vaikuttaa diabeteksen hoitotasapainoon, ja niihin on yhdistetty tyypin 2 diabeteksen lisääntyminen. Progestageeneja samanaikaisesti saavien potilaiden diabeteslääkeannosta saattaa olla tarpeen muuttaa.

Vaikutuksia, joita progesteronilla saattaa olla muihin lääkkeisiin:

Progesteroni saattaa

- tehostaa tai heikentää kumariinien hyytymistä ehkäisevää vaikutusta ja estää fenindionin hyytymistä ehkäisevää vaikutusta
- estää siklosporiinien metaboliaa, mikä suurentaa siklosporiinin pitoisuuksia plasmassa ja toksisuuden vaaraa
- suurentaa titsanidiinin pitoisuutta plasmassa
- häiritä bromokriptiinin vaikutuksia
- voimistaa bupivakaiinin arytmogeenisuutta
- vaikuttaa maksan ja/tai umpirauhasten toimintakokeiden tuloksiin
- ehkäistä joidenkin bentsodiatsepiinijohdosten, kuten diatsepaamin, klooridiatsepoksidin ja alpratsolaamin, oksidaatiota sekä indusoida oksatsepaamin ja loratsepaamin glukuronidaatiota. Nämä yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisesti kliinisesti merkittäviä, koska bentsodiatsepiinien terapeuttinen alue on suuri.

Muiden lääkkeiden vaikutukset progesteroniin

Seuraavat lääkkeet voivat nopeuttaa progesteronin metaboliaa:

- perampaneeli tai topiramaatti
- jotkut antibiootit, kuten ampisilliini, amoksisilliini ja tetrasyklinit, saattavat laskea aktiivin steroidin pitoisuuksia plasmassa, koska nämä antibiootit voivat vaikuttaa steroidikonjugaattien hydrolyysiin suolessa ja ei-konjugoituneen steroidin reabsorptioon, jolloin aktiivin steroidin pitoisuudet plasmassa pienenevät
- rifampisiini ja rifabutiini
- epilepsialääkkeet (ei valproiinihappo): fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, eslikarbatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini ja primidoni/rufinamidi (indusoimalla oksidatiivista hajoamista)
- kasvirohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*)
- antiretroviraaliset lääkkeet (proteaasin estäjät): darunaviiri, nelfinaviiri, fosamprenaviiri, lopinaviiri
- bosentaani
- aprepitantti.

Seuraavat lääkeaineet voivat estää progesteronin metaboliaa, mikä johtaa biologisen hyötyosuuden suurenemiseen:

- sienilääkkeet (flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli)
- immunosuppressantit (takrolimuusi)
- statiinit (atorvastatiini, rosuvastatiini)
- monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät (selegiliini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Luonnollista progesteronia voidaan käyttää keltarauhasen vajaatoiminnan hoitoon suun kautta, emättimeen ja lihakseen annettuna aina 9.–11. raskausviikolle asti.

Raskaus

Äidin raskauden varhaisvaiheessa käyttämän luonnollisen progesteronin ja sikiön epämuodostumien välillä ei ole todettu yhteyttä.

Imetys

Lugesteron-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana. Mitattavissa olevia määriä progesteronia erittyy äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

Tämä lääke on tarkoitettu tukemaan luteaalivaihetta avusteisten lisääntymismenetelmien käytön yhteydessä sellaisten naisten hoidossa, jotka ovat hedelmättömiä tai hedelmällisyydeltään normaalia heikompia. Tunnettuja haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lugesteron 400 mg -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Paikallista intoleranssia (poltte luo, kutinaa tai rasvaista eritettä) on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja raportoitu kirjallisuudessa, mutta esiintyvyydet olivat äärimmäisen pieniä.

Vaikkakaan kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu systeemisiä haittavaikutuksia, etenkin uneliaisuutta tai heitehuimausta (todettu suun kautta annettavalla lääkemudolla), käytettäessä

suositeltuja annoksia, voi ohimenevää väsymystä tai huimausta esiintyä 1 - 3 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisen jälkeen.

Kokemus markkinoille tulon jälkeen

Alla mainitut tiedot pohjautuvat laajaan markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen progesteronin annosta **emättimeen**.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Sukupuolielimet ja rinnat	Verenvuoto emättimestä Emätinvuoto
Iho ja ihonalainen kerros	Kutina

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle.

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita voivat olla uneliaisuus, heitehuimaus, euforia tai kuukautiskivut. Hoitona on seuranta, ja tarvittaessa annetaan oireenmukaista ja tukea antavaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit, pregneeni-(4)-johdokset, ATC-koodi: G03DA04

Vaikutusmekanismi

Progesteroni on luonnollinen keltarauhashormoni, keltarauhasen ja istukan tärkein hormoni. Se muuttaa kohdun limakalvon proliferaatiovaiheen sekreetiovaiheeksi. Lugesteron-valmisteella on samat farmakodynaamiset ominaisuudet kuin luonnollisella progesteronilla siten, että se muuttaa kohdun limakalvon sekretoriseen tilaan, ja sillä on etenkin gestageeninen, antiestrogeninen, vähäinen antiandrogeninen ja aldosteronia estävä vaikutus.

5.2 Farmakokinetiikka

Emättimeen eri annoksilla annetun progesteronin (esim. 300 mg vs 600 mg) farmakokineettinen profiili on epälineaarinen. Systeemiset seerumin progesteronipitoisuudet ovat samanlaisia eri annoksilla, mikä johtuu taustalla olevista paikallisista farmakodynaamisista prosesseista, kuten suora passiivinen diffuusio tai paikallisen verenkierron tai imunestekierron välityksellä tapahtuva kuljetus, jolloin progesteroni kulkeutuu emättimestä kohtuun.

Imeytyminen

Emättimeen annettu mikronoitu progesteroni imeytyy nopeasti, ja vakaat pitoisuudet plasmassa (4–12 ng/ml vuorokausiannoksesta riippuen) ja keskimääräinen C_{max} noin 8 tunnin kohdalla saavutetaan siten, että yksilöllistä vaihtelua on vähemmän kuin suun kautta annon jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa seitsemän vuorokauden ajan 300 mg vuorokaudessa emättimeen annetun progesteronin jälkeen progesteronipitoisuudet plasmassa olivat vakaat läpi annosvälin siten, että keskipitoisuus oli aina yli 6 ng/ml ja keskimääräinen pitoisuus oli 8,03 ng/ml.

Seitsemän vuorokauden ajan 600 mg vuorokaudessa emättimeen annetun progesteronin jälkeen progesteronipitoisuudet plasmassa olivat myös vakaat läpi annosvälin siten, että suurin keskimääräinen pitoisuus oli 11,63 ng/ml. Samoin C_{max} oli suurempi annoksella 600 mg/vrk kuin annoksella 300 mg/vrk.

Jakautuminen

Emättimeen annettu mikronoitu progesteroni käy läpi ensikierron metabolian kohdussa, jolloin progesteroni jakautuu ensisijaisesti tai selektiivisesti kohtuun, mikä saa aikaan suhteellisen suuret hormonipitoisuudet kohdussa ja läheisissä kudoksissa.

Progesteroni kulkeutuu imusuonistoon ja verisuoniin, ja noin 96–99 % sitoutuu seerumin proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin (50–54 %) ja transkortiiniin (43–48 %).

Eliminaatio

Antamalla progesteroni emättimeen vältetään ensikierron metabolia ruoansulatuskanavassa ja maksassa, minkä johdosta pitoisuudet plasmassa säilyvät pitkään.

95 % progesteronista poistuu virtsan mukana glukuronikonjugoituneina–metaboliitteina, pääasiassa 3 α , 5 β -pregnaanidiolina (pregnaanidiolina).

Biotransformaatio

Progesteroni poistuu sekä sapen että munuaisten kautta, ja sen eliminaation puoliintumisaika suun kautta otettuna on 5-95 minuuttia. Se näkyy virtsassa 24 tunnin kuluessa, ja pieni määrä (8-17 %) erittyy ulosteisiin.

Emättimeen annon jälkeen plasmassa havaitut pregnenoloni- ja 5 α -dihydroprogesteronipitoisuudet ovat hyvin pieniä ensikierron metabolian puuttumisen takia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viitanneet erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

- auringonkukkaöljy,
- soijalesitiini

Kapselin kuori:

- liivate,
- glyseroli (E422),
- titaanidioksidi (E171),
- puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avaamisen jälkeen: 15 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lugesteron 400 mg emätinpuikko, kapseli, pehmeä toimitetaan kartonkikotelossa olevassa 15 kapselin lääkepurkissa (HDPE), jossa on korkki ja irti repäistävä hopeanvärinen sinetti.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Besins Healthcare Ireland Limited
16 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, D02HE63, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Mtnr 36606

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.04.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.06.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lugesteron 400 mg vaginal kapsel, mjuk

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 400 mg mikroniserat progesteron.

Hjälpämne(n) med känd effekt: en kapsel innehåller 4 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalkapsel, mjuk

Avlång gulaktig, mjuk gelatinkapsel, (ca. 2.5 cm x 0.9 cm) som innehåller vit oljesuspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.2 Terapeutiska indikationer

Lugesteron 400 mg kapslar är avsedda för kvinnor för förstärkning av lutealfasen under cykler för assisterad befruktning (Assisted Reproductive Technology, ART).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Endast för intravaginal användning.

Rekommenderad dosering är 300 till 600 mg/dag, doserat en eller två gånger dagligen, med början från den tredje dagen efter ägglossning fram till graviditetsvecka 9 till 11 eller tills blödning börjar.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Lugesteron 400 mg kapslar i den pediatrika populationen för indikationen ART.

Äldre personer

Det finns ingen relevant användning av Lugesteron 400 mg kapslar för äldre personer.

Administreringsätt

Vaginal användning

Varje kapsel av Lugesteron 400 mg kapslar måste föras in djupt i vagina.

Vid dosering en gång dagligen ska patienten informeras om att föra in kapseln vid sängdags.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Kolestatisk ikterus
- Grav leverdysfunktion
- Odiagnostiserad vaginal blödning
- Cancer i bröst eller genitalkanal
- Tromboflebit
- Tromboembolisjukdomar
- Cerebral blödning
- Porfyri
- Allergi mot nötter eller soja

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar:

En fullständig medicinsk undersökning ska utföras innan behandlingen påbörjas och regelbundet under behandling.

Lugesteron 400 mg kapslar ska endast användas under den första trimestern i graviditeten

Lugesteron 400 mg kapslar är inte avsedda för behandling av kvinnor som löper risk för prematur födsel.

Användningen av mikroniserat progesteron under den andra och sista trimestern i graviditeten kan leda till utveckling av graviditetskolestas eller hepatocellulär leversjukdom.

Behandling ska avbrytas vid diagnostisering av en missad abort.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Progesteroner kan påverka diabeteskontroll och har associerats med en ökning av typ 2-diabetes. En justering av dosen av diabetesläkemedel kan krävas för patienter som samtidigt behandlas med progesteroner.

Effekter som progesteron kan ha på andra läkemedel:

Progesteron kan:

- förstärka eller reducera den antikoagulerande effekten av kumariner och störa den antikoagulerande effekten av fenindion
- hämma ciklosporinmetabolism vilket leder till förhöjda koncentrationer av ciklosporin i plasma och en risk för toxicitet
- öka plasmakoncentrationen av tizanidin
- störa effekterna av bromokriptin
- förstärka bupivakains arytmogenicitet
- påverka resultaten av laborietester av lever- och/eller endokrina funktioner
- förhindra oxidering av vissa bensodiazepinderivat, såsom diazepam, klordiazepoxid och alprazolam, och inducera glukuronisering av oxazepam och lorazepam. Dessa interaktioner är sannolikt inte kliniskt signifikanta, eftersom det terapeutiska intervallet för bensodiazepiner är brett.

Effekterna av andra läkemedel på progesteron

Metabolismen av progesteron kan accelereras av:

- perampanel eller topiramet
- vissa antibiotika, så som ampicillin, amoxicillin och tetracykliner, kan minska koncentrationen av aktiva steroider i plasma, då dessa antibiotika kan påverka hydrolys av steroidkonjugat i tarmarna och absorptionen av icke-konjugerade steroider, varför steroidkoncentrationen i plasma minskar
- rifampicin och rifabutin
- rifamycinläkemedel (såsom rifampicin) och antibakteriella medel
- antiepileptika (inte valproinsyra): fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, eslikarbazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin och primidon/rufinamid (genom induktion av oxidativ nedbrytning)
- växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*)
- antiretrovirala läkemedel (proteashämmare); darunavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir
- bosentan
- aprepitant.

Metabolismen av progesteron kan hämmas av följande läkemedel vilket leder till ökad biotillgänglighet:

- antimykotika (flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol)
- immunsuppressiva (takrolimus)
- statiner (atorvastatin, rosuvastatin)
- MAO (monoaminoxidas)-hämmare (selegilin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Naturligt progesteron kan användas för att behandla dåligt fungerande *corpus luteum* via oral, intravaginal och intramuskulär administrering fram till vecka 9 till 11 i graviditeten.

Graviditet

Inget samband har setts mellan användning av naturligt progesteron av modern under tidig graviditet och fostermissbildningar.

Amning

Lugesteron är inte indicerat under amning. Detekterbara mängder av progesteron utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

Detta läkemedel är avsett för att stödja lutealfasen för användning vid assisterad befruktning för att stödja luteal brist hos lågfertila eller infertila kvinnor. Det finns ingen skadlig känd effekt på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lugesteron 400 mg kapslar har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Lokal intolerans (sveda, klåda eller fet flytning) har observerats under de olika kliniska studierna och rapporterats i litteraturen men incidenserna var ytterst låga.

Även om inga systemiska biverkningar har rapporterats i kliniska studier, särskilt somnolens eller yrsel (observeras i oral doseringsform), kan kortvarig trötthet eller yrsel uppstå inom 1 till 3 timmar efter administrering av den rekommenderade dosen.

Erfarenhet efter att läkemedlet kommit ut på marknaden

Informationen nedan är baserad på omfattande erfarenhet av **vaginal** administrering av progesteron efter marknadsföringstillstånd.

Biverkningarna är klassificerade enligt frekvens med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginal blödning, vaginal flytning
Hud och subkutan vävnad	Klåda

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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering kan inkludera somnolens, yrsel, eufori eller dysmenorré. Behandling utgörs av observation, och vid behov ska symtombehandling och stödjande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Progestogener, pregnen-(4)-derivat, ATC-kod: G03DA04

Verkningsmekanism

Progesteron är ett naturligt progestogen, huvudhormonet i corpus luteum och placenta. Det verkar på endometriet genom att omvandla proliferationsfasen till den sekretoriska fasen. Progesteron har alla egenskaper som finns hos endogent progesteron med induktion av ett helt sekretoriskt endometrium och i synnerhet gestagen-, antiestrogen-, lätta anti-androgen- och antialdosteroneffekter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen för olika doser av vaginalt tillfört progesteron (t.ex. 300 mg jämfört med 600 mg) är icke-linjär. Systemiska koncentrationer av progesteron i serum är liknande vid olika dosnivåer på grund av lokala underliggande farmakodynamiska processer, inklusive direkt passiv diffusion och transport via lokala venösa eller lymfatiska cirkulationssystem, vilket leder till flöde av progesteron från slidan till livmodern.

Absorption

Efter vaginal administrering upptas mikroniserat progesteron snabbt och uppnår stabila plasmanivåer inom intervallet 4–12 ng/ml, beroende på den dagliga dosen, och genomsnittlig C_{\max} på cirka 8 timmar med mycket mindre variation mellan patienter än efter oral administrering.

I kliniska studier efter behandling med 300 mg dagligen av vaginalt tillfört progesteron under sju dagar, sågs stabila plasmanivåer av progesteron under hela dosintervallet, med medelnivåer som alltid var över 6 ng/ml och en genomsnittlig nivå på 8,03 ng/ml.

Efter behandling med 600 mg dagligen av vaginalt tillfört progesteron under sju dagar, sågs också stabila plasmanivåer av progesteron under hela dosintervallet, med en högre genomsnittlig nivå på 11,63 ng/ml. På likartat sätt var C_{\max} högre vid dosen 600 mg/dag än vid dosen 300 mg/dag.

Distribution

Intravaginalt administrerat mikroniserat progesteron är föremål för den ”uterina första-passage-effekten” varvid progesteron företrädesvis eller selektivt distribueras till uterus vilket leder till relativt höga koncentrationer av hormonet i uterus och närliggande vävnader.

Progesteron utsöndras både i lymfsystemet och blodkärlen, och är till cirka 96–99 % bundet till serumproteiner, primärt till serumalbumin (50–54 %) och transkortin (43–48 %).

Eliminering

Vaginal applicering av progesteron leder till undvikande av första-passage-metabolism i mag-tarmkanalen och levern, vilket i sin tur leder till bevarade plasmakoncentrationer.

Eliminering via urinen ses för 95 % i form av glukuronkonjugerade metaboliter, främst 3 α , 5 β -pregnandiol.

Metabolism

Progesteron genomgår både biliär och renal eliminering och har en oral elimineringshalveringstid på 5–95 minuter. Det visar sig i urinen inom 24 timmar och en liten mängd (8–17 %) utsöndras i feces.

Efter vaginal administrering detekteras mycket låga plasmanivåer av pregnanolon och 5 α -dihydroprogesteron, på grund av bristen på första-passage-metabolism.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

- solrosolja,
- sojalecitin

Kapselskal:

- gelatin,
- glycerol (E422)
- titandioxid (E171),
- renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter öppnande: 15 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lugesteron 400 mg tillhandahålls i burkar (HDPE) med 15 kapslar med ett lock och silverfärgad avdragbar förslutning i kartonger.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Besins Healthcare Ireland Limited,
16 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, D02HE63, Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mtnr 36606

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.04.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.06.2020