

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lugesteron 300 mg emätinpuikko, kapseli, pehmeä

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 300 mg progesteronia (mikronoitua).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kapseli sisältää 3 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko, kapseli, pehmeä

Pitkänomainen kellertävä, pehmeä liivatekapseli (n. 2,5 cm x 0,8 cm), joka sisältää valkeahkoa öljysuspensiota.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Lugesteron on tarkoitettu aikuisille naisille luteaalivaiheen tueksi avusteisten lisääntymismenetelmien (Assisted Reproductive Technology, ART) yhteydessä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### **Vain emättimeen.**

Suosittelun annos on 600 mg/vrk jaettuna kahteen annokseen, joista toinen otetaan aamulla ja toinen nukkumaan mennessä. Hoito aloitetaan viimeistään kolmantena oosyyttien keräämisen jälkeisenä päivänä, ja sitä jatketaan vähintään 7. raskausviikolle ja enintään 12. raskausviikolle asti tai kunnes kuukautisvuoto alkaa.

##### *Pediatriiset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Lugesteron-valmistetta pediatriisille potilaille.

##### *Iäkkäät*

Ei ole asianmukaista käyttää Lugesteron-valmistetta iäkkäille.

##### Antotapa

Emättimeen.

Jokainen Lugesteron-kapseli työnnetään syvälle emättimeen.

Yksi kapseli työnnetään syvälle emättimeen aamulla ja yksi nukkumaan mennessä.

#### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Keltaisuus (ikterus)
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Selvittämätön emätinverenvuoto

- Rintarauhasen tai sukupuolielinten syöpä
- Tromboflebiitti
- Tromboemboliset sairaudet
- Aivoverenvuoto
- Porfyria
- Keskeytynyt keskenmeno
- Pähkinä- ja soija-allergia (ks. kohta 4.4).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### **Varoitukset:**

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

Lugesteron-valmistetta saa käyttää ainoastaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja ainoastaan emättimeen annettuna.

Lugesteron ei sovellu ehkäisyvalmisteeksi.

Lugesteron-valmistetta ei ole tarkoitettu uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen hoitoon.

Mikronoidun progesteronin käyttö raskauden toisen ja viimeisen kolmanneksen aikana voi johtaa raskauskolestaasin tai hepatosellulaarisen maksasairauden kehittymiseen.

Glukoosinsieto saattaa heikentyä progesteronihoidon aikana, ja glukoosiarvoja on seurattava tiheämmin. Progesteronihoidon voi liittyä suurentunut tyypin 2 diabeteksen riski, ja diabeteshoitoa saavien potilaiden lääkitystä voi olla tarpeen muuttaa.

- Hoito pitää lopettaa, jos todetaan keskeytynyt keskenmeno (keskeytynyt keskenmeno).

##### **Varotoimet:**

Mahdollinen emätinverenvuoto on tutkittava.

Lugesteron sisältää soijalesitiiniä ja saattaa aiheuttaa yliherkkyysoireita (urtikariaalinen ja anafylaktinen sokki yliherkillä potilailla). Koska soija-allergia saattaa olla yhteydessä maapähkinäallergiaan, potilaiden, joilla on maapähkinäallergia, on vältettävä Lugesteron-valmisteen käyttöä (ks. kohta 4.3).

#### 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 voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.4).

*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 pitoisuutta plasmassa ja toksisuuden vaaraa
- suurentaa titaanidiinin pitoisuutta plasmassa
- häiritä bromokriptiinin vaikutuksia
- voimistaa bupivakaiinin arytmogeenisuutta
- vaikuttaa maksan ja/tai umpirauhasten toimintakokeiden tuloksiin
- ehkäistään joidenkin bentsodiatsepiini johdosten, 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 lääkeaineet voivat nopeuttaa progesteronin metaboliaa:

- perampaneeli tai topiramaatti
- jotkut antibiootit, kuten ampisilliini, amoksisilliini ja tetrasykliinit, saattavat laskea steroidien pitoisuuksia plasmassa, koska nämä antibiootit voivat vaikuttaa steroidikonjugaattien hydrolyysiin suolessa ja ei-konjugoituneen steroidin uudelleen imeytymiseen, jolloin aktiivien steroidin pitoisuudet suolessa pienenevät
- rifampisiini ja rifabutiini
- epilepsialääkkeet (ei valproiinihappo): fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, eslikarbatsepiini, okskarbatsepiini 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 ja emättimeen tai lihakseen annettuna vähintään 7. raskausviikolle ja enintään 12. 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

Koska tämä lääkevalmiste on tarkoitettu tukemaan luteaalivaihetta sellaisten naisten hoidossa, jotka ovat hedelmättömiä tai hedelmällisyydeltään normaalia heikompia, tunnettuja haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Lugesteron-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Käytettäessä suositusten mukaisesti, ohimenevää väsymystä tai heitehuimausta voi esiintyä 1–3 tunnin kuluessa lääkkeen käyttämisestä.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Alla mainitut tiedot pohjautuvat laajaan myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kokemukseen progesteronin annosta emättimeen.

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin harvinainen (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
Immuunijärjestelmä	Anafylaktiset reaktiot	
Iho ja ihonalainen kudosis		Kutina
Sukupuolielimet ja rinnat		Verenvuoto emättimestä Eritevuoto emättimestä

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuon 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**

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: sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, progestageenit, ATC-koodi: G03DA04

#### Vaikutusmekanismi

Progesteroni on luonnollinen keltarauhashormoni ja on keltarauhasen ja istukan tärkein hormoni. Se saa kohdun limakalvon siirtymään proliferaatiovaiheesta sekreetiovaiheeseen. Lugesron-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. Systemiset progesteronipitoisuudet ovat samanlaisia eri annoksilla, mikä johtuu taustalla olevista paikallisista farmakokineettisistä 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 tapahtuvan 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.

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 korkeammat hormonipitoisuudet kohdussa ja läheisissä kudoksissa.

Progesteroni kulkeutuu imu- ja verisuoniston välityksellä, ja noin 96–99 % sitoutuu seerumin proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin (50–54 %) ja transkortiiniin (43–48 %).

#### Eliminaatio

Antamalla progesteroni emättimeen vältetään ensikierron metabolia maksassa, minkä johdosta pitoisuudet plasmassa säilyvät korkeampina pidemmän ajan.

95 % progesteronista poistuu virtsan mukana glukuronikonjugoituneina metaboliitteina, pääasiassa 3  $\alpha$ , 5  $\beta$  -pregnaanidiolina (pregnaanidiolina).

#### Biotransformaatio

Suun kautta otettu progesteroni poistuu sekä sapen että munuaisten kautta, ja sen eliminaation puoliintumisaika on 5–95 minuuttia. Se näkyy virtsassa 24 tunnin kuluttua, ja pieni määrä (8–17 %) erittyy ulosteisiin.

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kapselin sisältö:

- auringonkukkaöljy, puhdistettu
- soijalesitiini.

Kapselin kuori:

- liivate
- glyseroli (E 422)
- titaanidioksidi (E 171)
- puhdistettu vesi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Avaamisen jälkeen: 15 vuorokautta. Säilytä alle 30 °C.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Lugesteron 300 mg emätinpuikko, kapseli, pehmeä toimitetaan valkoisessa 15 kapselin lääkepurkissa (HDPE), jossa on valkoinen polypropyleenistä (PP) valmistettu lapsiturvallinen kierrekorkki ja hopeanvärinen repäisysinetti.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Besins Healthcare Ireland Limited  
Plaza 4, Level 4 Custom House Plaza,  
Harbourmaster Place,  
International Financial Services Centre,  
Dublin 1,  
D01 A9N3  
Irlanti

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

36605

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. huhtikuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.09.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lugesteron 300 mg vaginalkapsel, mjuk

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 300 mg progesteron (mikroniserat).  
Hjälpämne med känd effekt: en kapsel innehåller 3 mg sojalecitin.  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalkapsel, mjuk  
Avlång gulaktig, mjuk gelatinkapsel (ca. 2,5 cm x 0,8 cm) som innehåller en vitaktig oljig suspension.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lugesteron är indicerat som lutealfasstöd vid assisterad reproduktionsteknologi (ART) cykler hos vuxna kvinnor.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### **Endast för vaginal användning.**

Den rekommenderade dosen är 600 mg/dag, uppdelat på två doser, en på morgonen och den andra vid sänggående. Behandlingen påbörjas senast den tredje dagen efter oocytaspiraton och forstärker till minst 7:e graviditetsveckan och inte längre än till den 12:e graviditetsveckan eller till menstruationen börjar.

##### *Pediatrik population*

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

##### *Äldre personer*

Det finns ingen relevant användning av Lugesteron för äldre personer.

##### Administreringsätt

Vaginal användning.

Varje Lugesteronkapsel ska införas djupt i slidan.

En kapsel ska föras in djupt i slidan på morgonen och den andra vid sänggående.

#### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gulsot
- Svårt nedsatt leverfunktion
- Odiagnostiserad vaginal blödning
- Karcinom i bröst eller genitaler

- Tromboflebit
- Tromboemboliska sjukdomar
- Hjärnblödning
- Porfyri
- Uteblivet missfall
- Allergi mot nötter eller soja (se avsnitt 4.4).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### **Varningar:**

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

Lugesteron ska endast användas under den tre första månaderna av graviditeten och får endast administreras vaginalt.

Lugesteron är inte lämpligt som preventivmedel.

Lugesteron är inte avsett för behandling av överhängande prematur födsel.

Användning av mikroniserat progesteron under andra och tredje trimestern av graviditeten kan leda till utveckling av gravidkolestas eller hepatocellulär leversjukdom.

Glukostoleransen kan försämrans under progesteronbehandling, och kontroller ska utföras med tätare intervall. Progesteron har kopplats till en ökning av typ 2-diabetes, och dosen av diabetesläkemedel till dessa patienter kan behöva justeras.

Behandling ska avbrytas vid diagnostisering av ett uteblivet missfall.

##### **Försiktighetsåtgärder:**

Vaginalblödning ska alltid utredas.

Lugesteron innehåller sojabönelecitin och kan orsaka överkänslighetsreaktioner (urtikarial och anafylaktisk chock hos överkänsliga patienter). Eftersom det finns ett möjligt samband mellan allergi mot soja och allergi mot jordnötter, bör patienter med jordnöttsallergi undvika att använda Lugesteron (se avsnitt 4.3).

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Gestagener kan påverka sjukdomskontrollen vid diabetes och har associerats med en ökning av typ 2-diabetes. Dosen av diabetesläkemedel för patienter som samtidigt får behandling med gestagener kan behöva justeras (se avsnitt 4.4).

*Effekter som progesteron kan ha på andra läkemedel:*

Progesteron kan:

- förstärka eller försvaga den antikoagulerande effekten av kumariner och förhindrar den antikoagulerande effekten av fenindion
- hämma metabolismen av ciklosporin vilket ökar koncentrationer av ciklosporin i plasma och en risk för toxicitet
- öka plasmakoncentrationen av tizanidin
- störa effekten av bromokriptin
- förstärka bupivakains arytmogenicitet
- ändra resultaten av laboratorietester av lever- och/eller endokrina funktioner
- förhindra oxidering av vissa bensodiazepinderivat, såsom diazepam, klordiazepoxid och alprazolam, och inducera glukuronisering av oxazepam och lorazepam. Det är osannolikt att



dessa interaktioner är kliniskt signifikanta, eftersom det terapeutiska intervallet för bensodiazepiner är brett.

#### *Effekterna av andra läkemedel på progesteron*

Följande läkemedel kan öka metabolismen av progesteron:

- perampanel eller topiramat
- vissa antibiotika, så som ampicillin, amoxicillin och tetracykliner, kan minska koncentrationen av steroider i plasma, då dessa antibiotika kan påverka hydrolys av steroidkonjugat i tarmarna och absorptionen av icke-konjugerad steroid, i vilket fall koncentrationen av den aktiva steroiden i tarmen kommer att minska
- rifampicin och rifabutin
- antiepileptika (inte valproinsyra): fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, eslikarbazepin, oxkarbazepin, och primidon/rufinamid (genom induktion av oxidativ nedbrytning)
- växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*)
- antiretrovirala läkemedel (proteashämmare); darunavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir
- bosentan
- aprepitant.

Följande läkemedel kan förhindra metabolismen av progesteron vilket kommer leda till en ökning av biotillgängligheten av progesteron:

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Naturligt progesteron kan ges oralt, vaginalt eller intramuskulärt för att behandla lutealfasbrist fram till åtminstone 7:e graviditetsveckan och inte senare än 12:e graviditetsveckan.

##### 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 indicerat 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 har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Lokal intolerans (sveda, klåda eller fet flytning) har observerats under i kliniska studier och rapporterats i litteraturen men förekomsten är extremt sällsynt.

När det används som rekommenderat, kan övergående trötthet eller yrsel inträffa inom 1 till 3 timmar efter att läkemedlet har tagits.

## Rapportering av misstänkta biverkningar efter marknadsföring

Informationen nedan är baserad på erfarenheter av vaginal administrering av progesteron som samlats in efter marknadsföringstillstånd.

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

Organsystem	Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystem	Anafylaktiska reaktioner	
Hud och subkutan vävnad		Klåda
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Vaginal blödning Vaginal flytning

### 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

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: könshormoner och modulatorer av könsorgan, gestagener, ATC-kod: G03DA04

#### Verkningsmekanism

Progesteron är ett naturligt endogent hormon i corpus luteum och är det viktigaste hormonet i corpus luteum och placenta. Det verkar på endometrium genom att omvandla proliferationsfasen till den sekretoriska fasen. Progesteron har alla egenskaper hos endogent progesteron med induktion av ett helt sekretoriskt endometrium och i synnerhet gestagen-, antiestrogen-, låtta anti-androgen- och antialdosteroneffekter.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen för olika doser (t.ex. 300 mg mot 600 mg) av progesteron som administrerats vaginalt är icke-linjär. Systemiska koncentrationer av progesteron är desamma vid olika doser på grund av lokala farmakokinetiska processer, såsom direkt passiv diffusion och transport genom den lokala blodcirkulationen eller lymfcirkulationen, varav progesteron kommer transporteras från slidan till livmodern.

### Absorption

Efter vaginal administrering absorberas mikroniserat progesteron snabbt och uppnår stabila plasmakoncentrationer (4–12 ng/ml, beroende på den dagliga dosen) och genomsnittlig  $C_{max}$  vid ca 8 timmar med mindre individuell variation jämfört med oral administrering.

I kliniska studier med en dos på 300 mg progesteron administrerat vaginalt 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, 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 transporteras via lymf- och blodkärlen, och cirka 96–99 % binds till serumproteiner, primärt till serumalbumin (50–54 %) och transkortin (43–48 %).

### Eliminering

Genom att administrera progesteron vaginalt kan den första-passage-metabolism i levern undvikas, vilket gör att koncentrationer i plasma kan förbli högre längre.

Eliminering via urinen ses för 95 % i form av glukuronkonjugerade metaboliter, främst 3  $\alpha$ , 5  $\beta$ -pregnandiol.

### Metabolism

Oralt progesteron utsöndras via gallblåsan och njurarna med en halveringstid på 5–95 minuter. Det detekteras i urinen efter 24 timmar och en liten mängd (8–17 %) utsöndras i feces.

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kapselinnehåll:

- solrosolja, raffinerad
- sojalecitin

Kapselhölje:

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

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter öppnande: 15 dagar. Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

För förvaring av läkemedlet efter öppnande, se avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Lugesteron vaginalkapsel tillhandahålls i vita burkar (HDPE) med 15 kapslar med ett vitt barnskyddande lock av polypropylen (PP) 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  
Plaza 4, Level 4 Custom House Plaza,  
Harbourmaster Place,  
International Financial Services Centre,  
Dublin 1,  
D01 A9N3  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36605

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

Datum för det första godkännandet: 15.04.2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

09.09.2024