

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lutinus 100 mg, tabletten voor vaginaal gebruik

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 tablet voor vaginaal gebruik bevat 100 mg progesteron.

Hulpstof met bekend effect: 1 tablet voor vaginaal gebruik bevat ongeveer 760 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet voor vaginaal gebruik.

Witte tot gebroken witte, convexe en langwerpige tabletten met de inscriptie “FPI” aan de ene zijde en “100” aan de andere zijde.

De tabletten voor vaginaal gebruik worden geleverd met een polyethyleen vaginale applicator.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Lutinus wordt toegepast voor ondersteuning van de luteale fase als onderdeel van de behandeling met kunstmatige voortplantingstechnieken bij vrouwen met verminderde vruchtbaarheid.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

##### *Volwassenen*

De dosis bedraagt 100 mg Lutinus driemaal daags vaginaal toe te dienen startend na het oogsten van de eicellen. Wanneer zwangerschap is aangetoond, dient de behandeling met Lutinus 30 dagen te worden voortgezet.

##### *Ouderen*

Er zijn geen klinische gegevens verzameld bij patiënten ouder dan 65 jaar.

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen ervaring bij kinderen aangezien er geen relevante indicatie is voor het gebruik van Lutinus bij kinderen.

##### *Gebruik bij speciale patiëntengroepen*

Er is geen ervaring met het gebruik van Lutinus bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

#### Wijze van toediening

Lutinus moet rechtstreeks in de vagina worden ingebracht met behulp van de bijgeleverde applicator.

### **4.3 Contra-indicaties**

Lutinus mag niet worden gebruikt bij personen die lijden aan één van de volgende aandoeningen:

- Overgevoeligheid voor progesteron of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Vaginale bloeding met onbekende diagnose
- Miskraam of ectopische zwangerschap
- Ernstig leverfalen of een ernstige leveraandoening
- Bekende of vermoedde borstkanker of kanker van de geslachtsorganen
- Actieve arteriële of veneuze trombo-embolie of ernstige tromboflebitis, of een voorgeschiedenis hiervan
- Porfyrie

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Lutinus moet worden gestopt indien één van de volgende aandoeningen wordt vermoed: myocardiinfarct, cerebrovasculaire aandoening, arteriële of veneuze trombo-embolie (veneuze trombo-embolie of pulmonaire trombo-embolie), tromboflebitis of retinale trombose.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij gebruik bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van depressie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Staken van de behandeling moet worden overwogen indien symptomen verergeren.

Omdat progesteron in enige mate vochtretentie kan veroorzaken moeten aandoeningen die hierdoor worden beïnvloed (zoals epilepsie, migraine, astma of cardiale of renale functiestoornissen) zorgvuldig worden gecontroleerd.

Een verminderde insulinegevoeligheid en daardoor verminderde glucosetolerantie is waargenomen bij patiënten die een combinatie van oestrogenen en progestagenen gebruikten. Het mechanisme van deze vermindering is onbekend. Daarom moeten diabetespatiënten die progesterontherapie krijgen zorgvuldig worden gecontroleerd.

Gebruik van geslachtshormonen kan tevens het risico op retinale vasculaire laesies vergroten. Om deze laatstgenoemde complicaties te voorkomen, moet voorzichtigheid worden betracht bij gebruikers ouder dan 35 jaar, rokers en personen met risicofactoren voor atherosclerose. Het gebruik moet worden gestaakt bij het optreden van voorbijgaande ischemische voorvallen, het optreden van plotselinge ernstige hoofdpijn of visusstoornissen gerelateerd aan papillair oedeem of retinale bloedingen.

Het plotseling staken van progesterontoediening kan een verhoogd angstgevoel, humeurigheid en een verhoogde gevoeligheid voor toevallen veroorzaken.

Voordat wordt gestart met behandeling van Lutinus moeten de patiënte en haar partner door een arts worden onderzocht op oorzaken van onvruchtbaarheid.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het hepatisch cytochroom-P450-3A4-systeem induceren (zoals rifampicine, carbamazepine of sint-janskruid bevattende preparaten) kunnen de eliminatiesnelheid verhogen en daardoor de biologische beschikbaarheid van progesteron verminderen.

Daarentegen kunnen ketoconazol en andere remmers van het cytochroom-P450-3A4-systeem de eliminatiesnelheid verminderen en daardoor de biologische beschikbaarheid van progesteron verhogen.

Het effect van gelijktijdig gebruik van andere vaginale producten op het vrijkomen van progesteron uit Lutinus is niet beoordeeld. Het is echter niet raadzaam Lutinus met andere vaginale producten (zoals

antischimmelproducten) te gebruiken aangezien dit de afgifte en absorptie van progesteron uit de vaginale tablet kan veranderen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap:

Lutinus tabletten voor vaginaal gebruik zijn uitsluitend bedoeld voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap als onderdeel van de behandeling met kunstmatige voortplantingstechniek bij vrouwen met verminderde vruchtbaarheid

Er zijn op dit moment slechts beperkte gegevens beschikbaar waaruit geen conclusie kan worden getrokken over het risico op aangeboren afwijkingen, inclusief genitale afwijkingen bij mannelijke of vrouwelijke zuigelingen na intra-uteriene blootstelling tijdens de zwangerschap.

In de belangrijkste studie bedroeg de mate van foetale afwijkingen na 10 weken blootstelling aan 3 maal daags Lutinus 100 mg 4,5%; een totaal van 7 gevallen van foetale afwijkingen (oesofageale fistels, onderontwikkeld rechteroor met hypospadie, kleine aorta/valvulaire regurgitatie/septum afwijking, handdeformatie, gespleten gehemelte/gespleten lip, hydrocefalus en holoprosencefalie/proboscis/polydactylie) werd gezien bij 404 patiënten. De mate van foetale afwijkingen die werd waargenomen tijdens de klinische studie is vergelijkbaar met de mate waarin deze voorkomen in de algemene populatie, hoewel de totale blootstellinggraad te laag is om conclusies te kunnen trekken.

Tijdens de belangrijkste klinische studie was het aantal spontane abortussen en ectopische zwangerschappen die geassocieerd werden met het gebruik van Lutinus 100 mg 3 maal daags respectievelijk 5,4% en 1%.

##### Borstvoeding:

In moedermelk zijn aantoonbare hoeveelheden progesteron gedetecteerd. Daarom mag Lutinus niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lutinus heeft een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Progesteron kan slaperigheid en duizeligheid veroorzaken en daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd bij bestuurders van voertuigen en bedieners van machines.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met Lutinus bij IVF-patiënten tijdens klinische studies zijn hoofdpijn, vulvovaginale aandoeningen en uterus spasmen, gemeld bij respectievelijk 1,5%, 1,5% en 1,4% van de patiënten. De onderstaande tabel geeft, gerangschikt naar orgaansysteem en frequentie, de belangrijkste bijwerkingen weer bij vrouwen die tijdens klinische studies zijn behandeld met Lutinus.

Orgaansysteem	Vaak (> 1/100 en < 1/10)	Soms (> 1/1000 en < 1/100)	niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)***
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, Slapeloosheid	Moehaid
Maagdarmsstelselaandoeningen	Opgezette buik Buikpijn Misselijkheid	Diarree Obstipatie	Braken
Huid- en		Urticaria	Overgevoeligheidsreactie

onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	s
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Uterusspasmen	Vulvovaginale aandoeningen* Vaginale mycose Borstaandoeningen** Genitale pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Perifeer oedeem	

\* Vulvovaginale aandoeningen zoals vulvovaginaal ongemak, brandend gevoel aan de vagina, vaginale afscheiding, vulvovaginale droogheid en vaginale bloeding zijn gemeld na gebruik van Lutinus, met een cumulatieve rapportagefrequentie van 1,5%.

\*\* Borstaandoeningen, zoals pijn aan de borsten, gezwollen borsten en gevoeligheid van de borsten zijn tijdens klinische studies in een enkel geval gemeld met een cumulatieve rapportagefrequentie van 0,4%.

\*\*\* Gevallen gezien tijdens post-marketing.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Hoge doses progesteron kunnen slaperigheid veroorzaken.

Behandeling van overdosering bestaat uit het stoppen van Lutinus in combinatie met de toepassing van geschikte symptomatische en ondersteunende zorg.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel; Progestagenen; Pregneen (4) derivaten.

ATC-code: G03DA04

#### Werkingsmechanisme

Progesteron is een natuurlijk voorkomend steroïd dat wordt uitgescheiden door de ovaria, placenta en bijnieren. In aanwezigheid van een adequate hoeveelheid oestrogenen transformeert progesteron een proliferatief endometrium in een secretoir endometrium. Progesteron bevordert de ontvankelijkheid van het endometrium voor de innesteling van een embryo. Wanneer een embryo zich eenmaal heeft ingenesteld, heeft progesteron als taak de zwangerschap te handhaven.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een fase III klinische studie met patiënten bij wie een embryo was geïmplant (n=390), was het percentage niet-afgebroken zwangerschappen en levendgeborenen na een luteale ondersteuning van 10 weken met Lutinus 100 mg 3 maal daags 44% (95% CI 38,9-48,9) respectievelijk 39,5% (95% CI 34,6-44,5).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na toediening van Lutinus tablet voor vaginaal gebruik bij 12 gezonde premenopauzale vrouwen werd de progesteron serumconcentratie verhoogd. Op dag 1 van de behandeling bedroeg de gemiddelde  $C_{max}$   $19,8 \pm 2,9$  ng/ml met een  $T_{max}$  van  $17,3 \pm 3,0$  uur na toediening van driemaal daags Lutinus met tussenpozen van 8 uur.

Bij meervoudige doseringen werd ongeveer 1 dag na start van de behandeling met Lutinus een steady state bereikt. Er werden dalwaarden waargenomen van  $10,9 \pm 2,7$  ng/ml met een  $AUC_{0-24}$  van  $436 \pm 43$  ng\*uur/ml op dag 5.

### Distributie

Progesteron wordt voor ongeveer 96% tot 99% gebonden aan serumeiwitten, met name aan serumalbumine en corticosteroidbindend globuline.

### Biotransformatie

Progesteron wordt in eerste instantie gemetaboliseerd in de lever tot met name pregnaandiolen en pregnanolonen. Pregnaandiolen en pregnanolonen worden in de lever geconjugeerd tot glucuronide- en sulfaatmetabolieten. Progesteronmetabolieten die via de gal worden uitgescheiden kunnen worden gedeconjugeerd en verder worden gemetaboliseerd in de darmen door reductie, dehydroxylatie en epimerisatie.

### Eliminatie

Progesteron ondergaat een renale en biliaire klaring.

Na injectie van gelabeld progesteron vindt 50-60% van de uitscheiding van de metabolieten plaats via de nieren en ongeveer 10% via de gal en de feces. Het totaal teruggevonden gelabeld materiaal komt overeen met 70% van de toegediende dosis. Slechts een kleine hoeveelheid onveranderd progesteron wordt uitgescheiden via de gal.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Progesteron is een bekend voorplantingssteroidhormoon dat van nature voorkomt bij mens en dier en het bezit geen bekende toxicologische effecten. Daarom zijn er geen toxiciteitstudies uitgevoerd met deze vaginale toedieningsvorm van progesteron, met uitzondering van lokale tolerantie- en huidsensitiseringsstudies.

Er is aangetoond dat Lutinus niet irriterend was bij konijnen na 90 dagen tweemaal daagse vaginale toediening en ook niet sensitiserend was bij cavia's.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydrofoob colloïdaal silicium  
Lactosemonohydraat  
Gepregelatineerd maïszetmeel  
Povidon K29/32  
Vetzuur  
Natriumwaterstofcarbonaat  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Alu/Alu blisterverpakkingen met 3 tabletten voor vaginale toediening.

De blisterverpakkingen zijn beschikbaar in kartonnen doosjes met:  
21 of 90 tabletten voor vaginaal gebruik plus 1 vaginale applicator.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ferring B.V.  
Polarisavenue 130  
2132 JX Hoofddorp

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 102442

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 februari 2010  
Datum van laatste hernieuwing: 19 november 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek: 3: 5 november 2015.