

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lutinus 100 mg comprimate vaginale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 comprimat vaginal conține progesteron 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: 1 comprimat vaginal conține lactoză monohidrat aproximativ 760 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate vaginale.

Comprimat convex și oblong, de culoare albă până la aproape albă, gravat cu „FPI” pe o față și cu „100” pe cealaltă față.

Comprimatele vaginale sunt furnizate împreună cu un aplicator vaginal din polietilenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lutinus este indicat pentru suport luteal în cadrul programelor de tratament prin tehnici de reproducere asistată (TRA), pentru femeile care suferă de infertilitate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza de Lutinus este de 100 mg administrată vaginal de trei ori pe zi începând din momentul extragerii ovocitelor. În cazul în care sarcina este confirmată, administrarea Lutinus trebuie continuată timp de 30 zile.

Copii și adolescenți

Lutinus nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu au fost obținute date clinice la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Utilizare la grupuri speciale de pacienți

Nu există experiență privind utilizarea Lutinus la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Mod de administrare

Lutinus trebuie introdus direct în vagin cu ajutorul aplicatorului furnizat.

4.3 Contraindicații

Lutinus nu trebuie utilizat de către persoanele care au oricare din următoarele afecțiuni:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Sângerare vaginală nediagnosticată
- Avort nefinalizat cunoscut sau sarcină ectopică cunoscută
- Disfuncție sau boală hepatică severă
- Certitudine sau suspiciune de cancer mamar sau cancer al aparatului genital
- Tromboembolism arterial sau venos sau tromboflebită severă, active sau în antecedente
- Porfirie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea Lutinus trebuie întreruptă dacă se suspicionează prezența oricăreia din următoarele afecțiuni:

infarct miocardic, tulburări vasculare cerebrale, tromboembolism arterial sau venos (tromboembolism venos sau embolie pulmonară), tromboflebită sau tromboză retiniană.

Se recomandă prudență în utilizarea la pacienți cu disfuncții hepatice ușoare până la moderate.

Este necesară menținerea sub atentă observație a pacienților cu antecedente de depresie. Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă simptomele se agravează.

Deoarece progesteronul poate determina într-o oarecare măsură retenția fluidelor, afecțiunile care ar putea fi influențate de acest factor (de exemplu epilepsie, migrenă, astm bronșic, disfuncție cardiacă sau renală) necesită o atentă observație.

La un număr mic de pacienți aflate în tratament cu medicamente conținând combinația estrogen-progesteron s-a observat o scădere a sensibilității la insulină și, prin urmare, a toleranței la glucoză. Mecanismul acestei scăderi nu este cunoscut. Din acest motiv, paciențele cu diabet trebuie ținute sub atentă observație în timpul administrării terapiei cu progesteron.

Utilizarea steroizilor sexuali ar putea crește, de asemenea, riscul de leziuni vasculare la nivelul retinei. Pentru prevenirea acestor complicații, se impune prudență în cazul utilizatorilor cu vârsta >35 ani, în cazul fumătorilor și al persoanelor cu factori de risc pentru ateroscleroză. Administrarea trebuie oprită în caz de evenimente ischemice tranzitorii, dureri de cap subite severe sau tulburări de vedere asociate cu edemul papilar sau hemoragia retiniană.

Întreruperea bruscă a administrării progesteronului ar putea determina anxietate crescută, instabilitate emoțională și sensibilitate crescută pentru crize convulsive.

Înainte de începerea tratamentului cu Lutinus, pacienta și partenerul acesteia trebuie să fie evaluați de un medic pentru a se stabili cauzele infertilității.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele despre care se cunoaște că au acțiune inductoare asupra sistemului citocromului hepatic P450-3A4 (de exemplu rifampicina, carbamazepină sau produse din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) ar putea crește viteza de eliminare și prin urmare ar putea diminua biodisponibilitatea progesteronului.

Prin contrast, ketoconazolul și alți inhibitori ai citocromului P450-3A4 ar putea scădea viteza de eliminare și prin urmare ar putea crește biodisponibilitatea progesteronului. Efectul medicamentelor administrate concomitent pe cale vaginală asupra expunerii la progesteronul din Lutinus nu a fost încă evaluat. Cu toate acestea, Lutinus nu este recomandat pentru utilizare împreună cu alte medicamentele administrate pe cale vaginală (cum sunt antimicoticele) deoarece acest lucru ar putea perturba eliberarea și absorbția progesteronului din comprimatul vaginal.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Lutinus comprimate vaginale este indicat doar pe durata primului trimestru de sarcină pentru utilizare în cadrul tehnicilor de reproducere asistată (TRA).

Există date limitate și neconcludente cu privire la riscul de anomalii congenitale, inclusiv anomalii genitale la nou-născuții de sex masculin sau feminin, în urma expunerii intrauterine pe perioada sarcinii.

În studiul pivot, rata anomaliilor fetale după o expunere de 10 săptămâni la Lutinus 100 mg de trei ori pe zi a fost de 4,5% în grupa de tratament cu Lutinus de trei ori pe zi, în total 7 cazuri de anomalii fetale (adică fistulă esofagiană, subdezvoltarea urechii drepte cu hipospadias, aortă mică/regurgitare valvulară/deviație de sept, diformitate a mâinii, palatoschizis/cheiloschizis, hidrocefalie și holoproencefalie/proboscis/polidactilie) fiind observate la 404 pacienți. Rata anomaliilor fetale observate pe durata studiului clinic este comparabilă cu rata evenimentelor descrise în populația generală, deși expunerea totală este prea mică pentru a permite tragerea unor concluzii.

Pe perioada desfășurării studiului clinic pivot, numărul de avorturi spontane și sarcini ectopice asociate cu utilizarea Lutinus 100 mg administrat de trei ori pe zi a fost de 5,4%, respectiv, 1%.

Alăptarea:

Cantități detectabile de progesteron au fost identificate în laptele uman matern. Prin urmare, Lutinus nu trebuie utilizat pe perioada alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lutinus are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Progesteronul ar putea determina somnolență și/sau amețeli; prin urmare, se recomandă prudență în cazul persoanelor care conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate pe durata tratamentului cu Lutinus la pacientele FIV pe perioada studiilor clinice sunt cefalee, tulburări vulvo-vaginale și spasm uterin, raportate la 1,5%, 1,5%, respectiv 1,4% din subiecți. Tabelul de mai jos prezintă principalele reacții adverse la femeile tratate cu Lutinus în studiul clinic, distribuite în funcție de clasificarea pe organe, aparate și sisteme (OAS) și de frecvență.

Clasificare pe organe, aparate și sisteme (OAS)	Frecvente (> 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (> 1/1000 și < 1/100)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)***
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli, Insomnie	Senzație de oboseală

Tulburări gastro-intestinale	Distensie abdominală Durere abdominală Greață	Diaree Constipație	Vomă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de hipersensibilitate
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Spasm uterin	Tulburări vulvo-vaginale* Micoză vaginală Tulburări ale sânelui** Prurit genital	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem periferic	

*Tulburări vulvo-vaginale cum sunt disconfort vulvo-vaginal, senzație de arsură vaginală, secreții vaginale, uscăciune vulvo-vaginală și hemoragie vaginală, au fost raportate după utilizarea Lutinus, cu o frecvență cumulată a raportării de 1,5%.

** Tulburări ale sânelui, cum sunt dureri de sân, inflamația sânelui și sensibilitate a sânelui au fost raportate în studiul clinic ca situații individuale, cu o frecvență cumulată a raportării de 0,4%.

***Cazuri raportate în perioada post-autorizare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#)*

4.9 Supradozaj

Doze mari de progesteron pot determina somnolență.

Tratamentul supradozajului constă în întreruperea administrării Lutinus concomitent cu instituirea unei terapii simptomatice și de susținere adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai aparatului genital; progestative; derivați de (4) pregnen, codul ATC: G03DA04.

Mecanism de acțiune

Progesteronul este un steroid produs în mod natural care este secretat de către ovar, placenta și glanda suprarenală. În prezența unei secreții adecvate de estrogen, progesteronul transformă un endometru proliferativ într-un endometru secretor. Progesteronul este necesar pentru a crește receptivitatea endometrială în vederea implantării unui embrion. Odată ce embrionul este implantat, progesteronul acționează pentru a menține sarcina.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiul clinic de fază III, ratele sarcinilor în evoluție și ale nașterilor vii în urma administrării de suport luteal cu Lutinus 100 mg de trei ori pe zi (N=390) timp de 10 săptămâni la paciente care au avut un transfer de embrioni au fost de 44% (ÎI 95% 38,9; 48,9), respectiv de 39,5% (ÎI 95% 34,6; 44,5).

5.2 Proprietăți farmacinetice

Absorbție

Concentrațiile serice de progesteron au crescut după administrarea Lutinus comprimate vaginale la 12 femei sănătoase înainte de menopauză. În ziua 1 a tratamentului, valoarea medie C_{max} a fost de $19,8 \pm 2,9$ ng/ml cu T_{max} $17,3 \pm 3,0$ ore după administrarea Lutinus de trei ori pe zi la interval de 8 ore.

În cazul administrării repetate, concentrațiile la starea de echilibru au fost obținute în decurs de aproximativ 1 zi după inițierea tratamentului cu Lutinus. Au fost observate valori minime de $10,9 \pm 2,7$ ng/ml cu o valoare ASC_{0-24} de 436 ± 43 ng*hr/ml în Ziua 5.

Distribuție

Progesteronul se leagă de proteinele serice în proporție de aproximativ 96 % până la 99 %, în principal de albumina serică și globulina de legare a corticosteroidilor.

Metabolizare

Progesteronul este metabolizat în principal în ficat, într-o mare măsură în pregnandiol și pregnanolone. Pregnandiolii și pregnanolonele sunt conjugate în ficat în metaboliți glucuronoconjugați și sulfoconjugați. Metaboliții progesteronului care sunt excretați în bilă pot fi deconjugați și pot fi metabolizați în continuare în intestin prin reducere, dehidroxilare și epimerizare.

Eliminare

Progesteronul este eliminat pe cale renală și biliară.

După administrarea injectabilă de progesteron marcat, 50-60% din eliminarea metaboliților este realizată prin rinichi; aproximativ 10% se produce prin intermediul bilei și materiilor fecale.

Recuperarea generală a medicamentului marcat este de 70% din doza administrată. Doar o mică cantitate de progesteron nemodificat este excretată în bilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Progesteronul este un hormon steroidian natural de reproducere, binecunoscut atât la om cât și la animale, fără efecte toxicologice cunoscute. Prin urmare, nu s-au efectuat studii de toxicitate cu această formă de administrare vaginală a progesteronului, cu excepția studiilor de toleranță locală și de sensibilizare a pielii.

S-a stabilit că Lutinus nu are efecte iritante timp de până la 90 de zile, pe baza administrării vaginale de două ori pe zi la iepuri, și s-a arătat, de asemenea, că nu determină sensibilizare la cobai.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal hidrofob
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb pregelatinizat
Povidonă K29/32
Acid adipic
Hidrogenocarbonat de sodiu

Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/Al a câte 3 comprimate vaginale.

Blisterele sunt disponibile în cutii cu:

21 comprimate vaginale și 1 aplicator vaginal.

90 comprimate vaginale și 1 aplicator vaginal.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferring GmbH
Wittland 11, D-24109 Kiel
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7218/2014/01 - 02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2016