

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lutinus 100 miligramos comprimidos vaginales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 comprimido vaginal contiene 100 miligramos de progesterona.

Excipientes con efecto conocido: 1 comprimido vaginal contiene aproximadamente 760 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido vaginal.

Comprimido blanco a blanquecino convexo y alargado con las inscripciones “FPI” en un lado y “100” en el otro lado.

Los comprimidos vaginales se proporcionan con un aplicador vaginal de polietileno.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lutinus está indicado como tratamiento de soporte de fase lútea en mujeres infértiles incluidas en protocolos de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis de Lutinus es 100 mg administrados vaginalmente tres veces al día a partir de la recuperación del ovocito. Si se confirma el embarazo, la administración de Lutinus deberá continuarse durante 30 días.

Población pediátrica

No existe un uso específico para Lutinus en la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

No se han recogido datos clínicos en pacientes mayores de 65 años.

Uso en poblaciones especiales

No existe experiencia con el uso de Lutinus en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Forma de administración

Lutinus se coloca directamente en la vagina mediante el aplicador proporcionado.

4.3. Contraindicaciones

Lutinus no deberá utilizarse en personas con cualquiera de las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Aborto conocido o embarazo ectópico
- Disfunción o enfermedad hepática severa
- Cáncer de mama o del tracto genital conocido o sospechado
- Tromboembolismo arterial o venoso activo o tromboflebitis grave, o historial previo
- Porfiria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deberá retirarse Lutinus si se sospechan los siguientes síntomas:

infarto de miocardio, trastornos cerebrovasculares, tromboembolismo arterial o venoso (tromboembolismo venoso o embolismo pulmonar), tromboflebitis, o trombosis de retina..

Se debe usar con precaución en insuficiencia hepática leve a moderada.

Pacientes con historial de depresión deberán seguir un control muy estricto. Si los síntomas empeoran se considerará su retirada.

Debido a que la progesterona puede causar cierto grado de retención de fluidos, se requiere una observación cautelosa en las situaciones clínicas que puedan influir en este factor (por ejemplo epilepsia, migraña, asma, insuficiencia cardíaca o renal).

Se ha observado una disminución en la sensibilidad a la insulina y de este modo en la tolerancia a la glucosa en un número pequeño de pacientes con combinación de medicamentos estrógeno-progesterona. El mecanismo de este descenso no se conoce. Por esta razón, los pacientes diabéticos deberán ser observados cuidadosamente mientras estén en tratamiento con progesterona.

Los esteroides sexuales usados pueden también incrementar el riesgo de lesiones vasculares en la retina. Para prevenir estas complicaciones posteriores, se debe tener precaución en pacientes > 35 años, en fumadores, y en aquellos con factores de riesgo de aterosclerosis. Se debe interrumpir su uso en caso de eventos de isquemia transitoria, aparición de dolores de cabeza de carácter severo repentino, o problemas en la visión relacionados con edemas papilares o hemorragia en la retina.

La interrupción brusca de la dosis de progesterona puede causar un aumento de la ansiedad, malhumor, e incremento de la sensibilidad a sufrir convulsiones.

Antes de comenzar el tratamiento con Lutinus, usted y su pareja deben ser evaluados por un médico para ver las posibles causas de su problema de infertilidad.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que los fármacos que inducen el sistema hepático citocromo-P450-3A4 (como la rifampicina, carbamazepina o medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*)) pueden incrementar el ratio de eliminación y de este modo disminuir la biodisponibilidad de la progesterona. Por el contrario, el ketoconazol y otros inhibidores del citocromo P450-3A4 pueden disminuir el ratio de eliminación y de este modo incrementar la biodisponibilidad de la progesterona.

No se ha valorado el efecto de la exposición de productos vaginales concomitantes con la progesterona del Lutinus. Sin embargo, no se recomienda el uso de Lutinus con otros medicamentos vaginales (como agentes antifúngicos) ya que pueden alterar la liberación y absorción de la progesterona desde el comprimido vaginal.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Lutinus comprimidos vaginales solo está indicado durante el primer trimestre del embarazo para su uso como parte de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).

Los datos son aún limitados e incompletos en cuanto al riesgo de anomalías congénitas, incluyendo anomalías en los genitales masculinos y femeninos de los niños, tras la exposición intrauterina durante el embarazo.

En el ensayo pivotal, el índice de anomalías fetales tras 10 semanas de exposición a Lutinus 100 mg TID fue 4,5% en el grupo de Lutinus TID, un total de 7 casos de anomalías fetales (por ejemplo, fístula esofágica, hipoplasia del oído derecho, hipospadias, aorta pequeña/ regurgitación vascular/ tabique desviado, deformidad en la mano, labio leporino y paladar hendido, hidrocefalia y holoprosencefalia/ proboscide/ polidactilia) se vieron en 404 pacientes. El índice de anomalías fetales observados durante el ensayo clínico es comparable con el índice de eventos descrito en la población general, aunque la exposición total es mucho más baja para permitir conclusiones que puedan compararse.

Durante el desarrollo del ensayo clínico pivotal, el número de abortos espontáneos y embarazos ectópicos asociados con el uso de Lutinus 100 mg TID fue 5,4 % y 1%, respectivamente.

Lactancia

Se han identificado cantidades detectables de progesterona en la leche materna. Por lo tanto Lutinus no se deberá usar durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lutinus tiene una influencia baja o moderada en la capacidad de conducir y usar máquinas. La progesterona puede causar somnolencia y/o vértigos; por lo tanto se recomienda precaución en conductores y personas que utilicen máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el tratamiento con Lutinus en pacientes sometidas a FIV durante los ensayos clínicos fueron, dolor de cabeza, trastornos vulvovaginales y espasmos uterinos, reportados en 1,5 %, 1,5 % y 1,4 % de los sujetos, respectivamente. La siguiente tabla muestra las principales reacciones adversas, en mujeres tratadas con Lutinus en el ensayo clínico, distribuidas por clasificación de órganos del sistema y frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes (>1/100 y <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 y <1/100)	Frecuencia no conocida*** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Vértigo, Insomnio	Fatiga
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal Dolor abdominal	Diarrea Estreñimiento	Vómito

	Náusea		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria Erupción	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Espasmo uterino	Trastorno vulvovaginal* Micosis vaginal Trastornos de la mama** Prurito genital	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema periférico	

* Se han comunicado tras el uso de Lutinus, trastornos vulvovaginales como molestia vulvovaginal, sensación de quemazón vaginal, descarga vaginal, sequedad vulvovaginal y hemorragia vaginal, con una frecuencia acumulada de comunicación de 1,5%.

** Se han comunicado en el ensayo clínico como casos aislados, trastornos de la mama, tales como dolor mamario, hinchazón y tensión mamaria, con una frecuencia acumulada de comunicación de 0,4 %.

***Los casos se han visto durante la experiencia post comercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Dosis altas de progesterona pueden causar somnolencia.

El tratamiento de una sobredosis consiste en la retirada del Lutinus junto con la apropiada terapia sintomática y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital; Progestágenos Derivados del (4) pregneno.

Código ATC: G03DA04.

Mecanismo de acción

La progesterona es un esteroide formado naturalmente que se secreta por el ovario, placenta y glándula adrenal. En presencia del estrógeno adecuado, la progesterona transforma un endometrio proliferativo en un endometrio secretor. La progesterona es necesaria para incrementar la receptividad endometrial para la implantación de un embrión. Una vez que el embrión está implantado, la progesterona actúa para mantener el embarazo.

Eficacia clínica y seguridad

El índice de embarazos evolutivos y nacimientos tras 10 semanas de soporte lúteo con Lutinus 100 mg TID (N=390) en pacientes que han tenido transferencia de embrión en el ensayo clínico Fase III fue 44 % (95% CI 38,9; 48,9) y 39,5% (95% CI 34,6; 44,5), respectivamente.)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones séricas de progesterona se incrementaron tras la administración de los comprimidos vaginales de Lutinus en 12 mujeres premenopáusicas sanas. En el Día 1 del tratamiento, la C_{max} media fue 19,8 \pm 2,9 ng/ml con una T_{max} de 17,3 \pm 3,0 horas tras la administración de Lutinus 3 veces al día cada 8 horas.

En dosis múltiples, se lograron concentraciones fijas tras aproximadamente 1 día después del comienzo del tratamiento con Lutinus. Se observaron los valores más bajos de 10,9 \pm 2,7 ng/ml con un AUC_{0-24} de 436 \pm 43 ng*hr/mL en el día 5.

Distribución

La progesterona se une aproximadamente un 96 % a 99 % a proteínas séricas, principalmente a albúmina sérica y globulina transportadora de corticosteroides.

Metabolismo o Biotransformación

La progesterona se metaboliza principalmente en el hígado en gran parte a pregnanedioles y pregnenolona. Pregnanedioles y pregnenolonas se conjugan en el hígado a metabolitos de glucoronido y sulfato. Los metabolitos de progesterona que se excretan en la bilis pueden ser desconjugados y seguir metabolizándose más en el intestino vía reducción, dehidroxilación y epimerización.

Eliminación

La progesterona se elimina por vía renal y biliar.

Tras la inyección de progesterona marcada, el 50-60 % de la excreción de metabolitos ocurre por vía renal; aproximadamente el 10 % ocurre por la bilis y las heces. La recuperación global del material marcado representa el 70 % de la dosis administrada. Solo una pequeña porción de progesterona se excreta sin cambios en la bilis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La progesterona es una hormona esteroidea natural bien conocida en reproducción humana y animal, sin efectos toxicológicos conocidos. Por lo tanto, no se han realizado estudios de toxicidad con esta progesterona de uso vaginal, a excepción de estudios de tolerancia local y sensibilización de la piel.

Se vio que Lutinus no era irritante hasta 90 días de administración vaginal dos veces al día en conejos y se mostró también la no sensibilización en cobayas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sílice coloidal hidrofoba

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz pregelatinizado

Povidona K29/32

Ácido adípico

Hidrógeno carbonato de sodio
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de temperatura para su conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister Alu/Alu con 3 comprimidos vaginales.

Los blisters están disponibles en envases de 21 ó 90 comprimidos vaginales con 1 aplicador vaginal.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requerimientos especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FERRING, S.A.U.

C/ Orense 4 – 7º derecha
28020 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

A.E.M. no.: 72.057

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2014