

FERRING

ARZNEIMITTEL

LUTINUS® 100 mg Vaginaltabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LUTINUS® 100 mg Vaginaltabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Vaginaltablette enthält 100 mg Progesteron

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Vaginaltablette enthält etwa 760 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginaltablette

Weiß bis fast weiß konvexe und längliche Tablette mit den Einprägungen „FPI“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen Seite.

Im Lieferumfang ist ein Vaginalapplikator aus Polyethylen enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LUTINUS dient zur Unterstützung der Lutealfunktion im Rahmen einer Assistierten Reproduktionstherapie (ART).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

LUTINUS wird, beginnend am Tag der Oozyten-Entnahme, in einer Dosierung von 3 × täglich 100 mg vaginal verabreicht. Nach Feststellung der klinischen Schwangerschaft sollte die Behandlung mit LUTINUS für 30 Tage fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von LUTINUS bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung bei Patientinnen über 65 Jahre vor.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von LUTINUS bei Patientinnen mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen vor.

Art der Anwendung

LUTINUS wird mithilfe des mitgelieferten Applikators in die Vagina eingeführt.

4.3 Gegenanzeigen

LUTINUS darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- vaginalen Blutungen unbekannter Ursache
- verhaltenem Abort oder ektoper Schwangerschaft
- schwerer Funktionsstörung oder Erkrankung der Leber
- bestehendem oder vermutetem Brustkrebs oder Krebs der weiblichen Geschlechtsorgane
- einer bestehenden oder vorangegangenen aktiven arteriellen oder venösen Thromboembolie

- einer bestehenden oder vorangegangenen schweren Thrombophlebitis
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Verdacht auf eine der folgenden Erkrankungen muss die Therapie mit LUTINUS abgebrochen werden: Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Störungen, arterielle oder venöse Thromboembolie (venöse Thromboembolie oder Lungenembolie), Thrombophlebitis oder retinale Thrombose.

Bei Patientinnen mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden.

Patientinnen mit Depressionen in der Vorgeschichte sind sorgfältig zu überwachen. Bei Verschlechterung der Symptomatik ist ein Therapieabbruch zu erwägen.

Progesteron kann eine Flüssigkeitsretention hervorrufen. Daher sollten Patientinnen mit Erkrankungen, die hierdurch beeinflusst werden können (z.B. Epilepsie, Migräne, Asthma, Herz- oder Niereninsuffizienz), sorgfältig überwacht werden.

Bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen unter Östrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln wurde eine Abnahme der Insulinsensitivität und dadurch der Glukosetoleranz beobachtet. Die Ursache für diese Abnahme ist nicht bekannt. Daher sollten Patientinnen mit Diabetes mellitus während der Progesteron-Therapie sorgfältig überwacht werden.

Ebenso können Sexualsteroidoide das Risiko von retinalen Gefäßläsionen erhöhen. Daher ist besondere Vorsicht bei Patientinnen > 35 Jahre, Raucherinnen und Patientinnen mit Atherosklerose-Risiko geboten. Bei transienten ischämischen Attacken, plötzlichem Auftreten schwerer Kopfschmerzen oder Sehstörungen, verursacht durch Papillenödem oder Retinablutung, muss die Anwendung beendet werden.

Eine plötzliche Beendigung der Progesteronbehandlung kann Angstgefühle, Stimmungsschwankungen und erhöhte Anfallsneigung hervorrufen.

Vor Therapiebeginn mit LUTINUS sollten die Gründe für die Infertilität der Patientin und ihres Partners angemessen festgestellt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die zu einer Induktion des hepatischen Cytochrom-P450-3A4-Systems führen [z.B. Rifampicin, Carbamazepin oder pflanzliche Arzneimittel mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)] können die Eliminationsrate von Progesteron verstärken und dadurch die Bioverfügbarkeit verringern. Dagegen können Ketoconazol und andere Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4-Systems die Eliminationsrate verringern und dadurch die Bioverfügbarkeit von Progesteron erhöhen.

Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Gabe von Vaginaltherapeutika zur Einführung in die Vagina auf die Progesteron-Freisetzung durch LUTINUS wurden nicht untersucht. Es wird jedoch nicht empfohlen, LUTINUS mit anderen vaginal zu verabreichenden Arzneimitteln (z.B. Fungiziden) anzuwenden, da dies die Freisetzung und Resorption aus der Vaginaltablette beeinflussen kann.

zung durch LUTINUS wurden nicht untersucht. Es wird jedoch nicht empfohlen, LUTINUS mit anderen vaginal zu verabreichenden Arzneimitteln (z.B. Fungiziden) anzuwenden, da dies die Freisetzung und Resorption aus der Vaginaltablette beeinflussen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

LUTINUS Vaginaltabletten sind nur im ersten Trimester der Schwangerschaft im Rahmen einer Assistierten Reproduktionstherapie (ART) anzuwenden.

Es liegen nur begrenzte und nicht aussagekräftige Daten über das Risiko kongenitaler Anomalien einschließlich genitaler Anomalien bei Kindern beiderlei Geschlechts infolge intrauteriner Exposition während der Schwangerschaft vor.

In der Pivotal-Studie betrug die Rate der fetalen Anomalien nach 10-wöchiger Anwendung von 3 × täglich LUTINUS 100 mg 4,5 %. Insgesamt wurden bei 404 Patientinnen 7 Fälle mit fetaler Anomalie (Ösophagusfistel, unterentwickeltes rechtes Ohr und Hypospadie, kleine Aorta/Herzklappenregurgitation/Septumdeviation, Handdeformation, Gaumenspalte/Lippenspalte, Hydrozephalus und Holoprosenzephalie/Proboscis/Polydaktylie) festgestellt. Die Rate der fetalen Anomalien, die in der klinischen Studie beobachtet wurde, ist vergleichbar mit den Raten der fetalen Anomalien in der Durchschnittsbevölkerung. Die Gesamtexposition ist jedoch zu gering, um daraus Rückschlüsse zu ziehen.

Während der Pivotal-Studie betrugen die Spontanabort- und ektopen Schwangerschaftsraten, die in Zusammenhang mit LUTINUS 100 mg (3 × täglich) auftraten, 5,4 % bzw. 1 %.

Stillzeit:

Da Progesteron in der Muttermilch nachgewiesen wurde, sollte LUTINUS während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

LUTINUS hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da Progesteron Schläfrigkeit und/oder Schwindel bewirken kann, sollten das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen mit Vorsicht erfolgen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen bei IVF-Patientinnen, die in klinischen Studien mit LUTINUS behandelt wurden, waren Kopfschmerzen (1,5 %), vulvovaginale Beschwerden (1,5 %) und Gebärmutterkrämpfe (1,4 %). In der nachfolgenden Tabelle sind die wichtigsten im Rahmen von klinischen Studien mit LUTINUS bei Frauen aufgetretenen Nebenwirkungen nach Organklassen und Häufigkeitsgrad gegliedert.

Siehe Tabelle auf Seite 2

LUTINUS® 100 mg Vaginaltabletten

FERRING

ARZNEIMITTEL

Organklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Schlaflosigkeit	Fatigue
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Aufgetriebenes Abdomen, Bauchschmerzen, Übelkeit	Diarrhoe, Obstipation	Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Hautausschlag	Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gebärmutterkrämpfe	Vulvovaginale Beschwerden*, Vaginalmykose, Beschwerden in den Brüsten**, Genitaler Pruritus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Peripheres Ödem	

* Vulvovaginale Beschwerden wie vulvovaginaler Schmerz, vaginales Brennen, vaginaler Ausfluss, vulvovaginale Trockenheit und vaginale Blutungen wurden nach der Anwendung von LUTINUS mit einer kumulativen Häufigkeit von 1,5 % berichtet.

** Brustbeschwerden wie Schmerzen, Schwellungen und Spannungsgefühl in den Brüsten wurden im Rahmen von klinischen Studien als Einzelfälle mit einer kumulativen Häufigkeit von 0,4 % berichtet.

*** Postmarketing-Daten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Hohe Dosen von Progesteron können Benommenheit hervorrufen.

Bei einer Überdosierung muss die Therapie mit LUTINUS beendet werden und eine adäquate symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Gestagene; Pregnen-4-Derivate

ATC-Code: G03DA04.

Wirkmechanismus

Progesteron ist ein natürlich vorkommendes Steroid, das von Ovar, Plazenta und Nebenniere sezerniert wird. Unter dem Einfluss ausreichend großer Mengen an Ös-

trogen wandelt Progesteron ein proliferiertes Endometrium in ein sekretorisches um. Progesteron ist notwendig zur Steigerung der endometrialen Rezeptivität für die Implantation des Embryos. Nach der Embryoimplantation dient Progesteron zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtenraten nach 10-wöchiger Unterstützung der Lutealfunktion mit LUTINUS 100 mg (3 × täglich) (N= 390) bei Patientinnen mit erfolgreichem Embryotransfer in der klinischen Studie Phase III lagen bei 44 % (95 % CI 38,9; 48,9) bzw. 39,5 % (95 % CI 34,6; 44,5).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Gabe von LUTINUS Vaginaltabletten bei 12 gesunden prämenopausalen Frauen führte zu erhöhten Progesteron-Serumkonzentrationen. Am ersten Behandlungstag betrug der mittlere C_{max} 19,8 ± 2,9 ng/ml mit T_{max} 17,3 ± 3,0 Stunden nach 3 × täglicher Verabreichung von LUTINUS im Abstand von 8 Stunden.

Nach Mehrfachgabe wurden Steady-state-Konzentrationen ca. 1 Tag nach Beginn der Behandlung mit LUTINUS erreicht. Talspiegel von 10,9 ± 2,7 ng/ml mit einem AUC_{0-24} von 436 ± 43 ng*Std/ml wurden an Tag 5 beobachtet.

Verteilung

Progesteron ist zu 96 % bis 99 % an Serum-Proteine gebunden, hauptsächlich an Serum-Albumin und Kortikosteroid-bindendes Globulin.

Biotransformation

Progesteron wird hauptsächlich in der Leber zu Prägnandiolen und Prägnanolonen metabolisiert, die wiederum in der Leber zu Glucuronid- und Sulfatmetaboliten konjugiert werden. Die biliär ausgeschiedenen Progesteron-Metabolite können im Darm dekonjugiert und weiter im Darm durch Reduktion, Dehydroxylierung und Epimerisierung metabolisiert werden.

Elimination

Progesteron wird über die Niere und die Galle eliminiert. Nach Injektion von radioaktiv markiertem Progesteron werden 50–60 % der Metaboliten über die Niere ausgeschieden; ca. 10 % der Exkretion erfolgt biliär und mit den Fäces. Die Gesamt-Wiederfindungsrate des radioaktiv markierten Progesterons beträgt 70 % der verabreichten Dosis. Lediglich ein kleiner Teil des unveränderten Progesterons wird biliär eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Progesteron ist ein bei Mensch und Tier natürlich vorkommendes steroidales Sexualhormon ohne bekannte toxikologische Wirkungen. Daher wurden außer Studien zur lokalen Toleranz und Hautsensibilisierung keine Toxizitätsstudien mit LUTINUS durchgeführt.

Bei Kaninchen erwies sich die vaginale Verabreichung von LUTINUS 2 × täglich über max. 90 Tage als nicht-reizend, bei Meer-schweinchen als nicht-sensibilisierend.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Povidon K 29/32
Adipinsäure
Natriumhydrogencarbonat
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen hinsichtlich der Temperatur erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung mit 3 Vaginaltabletten.

1 Packung enthält:
21 oder 90 Vaginaltabletten sowie jeweils 1 Vaginalapplikator.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

FERRING

ARZNEIMITTEL

LUTINUS® 100 mg Vaginaltabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ferring Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
D-24103 Kiel
Tel.: (0431)-58 52-0
Fax: (0431)-58 52-74

8. ZULASSUNGSNUMMER

73488.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.04.2010/13.01.2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende E-Mail-Adresse:
info-service@ferring.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt