

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Agolutin 30 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml olejového roztoku obsahuje 30 mg progesteronu.

Pomocné látky se známým účinkem: benzylalkohol (20 mg/ml), benzyl-benzoát (70 mg/ml)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, světležlutý až žlutý olejový roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nedostatečná produkce progesteronu žlutým tělískem ovaria (chybí sekreční transformace endometria). Hlavní indikací jsou hypofunkční poruchy menstruačního cyklu nebo dysfunkční děložní krvácení.

V těhotenství se používá při nedostatečné produkci progesteronu, k udržení těhotenství v případě habituálního, resp. hrozícího potratu.

Podává se při premenstruálním syndromu.

Diagnosticky se používá při progesteronovém testu při nedostatečné produkci progesteronu žlutým tělískem ovarii (anovulaci), k vyvolání krvácení a rychlého odloučení endometria.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

U sekundární amenorey je substituce samotného progesteronu účinná jen při dokázané dostatečné produkci ovariálních estrogenů, tzn. při pozitivním progesteronovém testu.

K prevenci ataků dysfunkčního krvácení při premenopauzální oligomenorei se podává vždy 42. den cyklu, pokud se nedostaví spontánní menstruace, 60 mg přípravku Agolutin intramuskulárně. Nenastane-li po třech takových cyklických aplikacích přípravku Agolutin děložní krvácení, pokládá se pokles hladiny ovariálních estrogenů za stabilizovaný a menopauza pravděpodobná.

Při hrozícím potratu (habituální potrat v anamnéze) je léčba progesteronem odůvodněná jen tehdy, prokázala-li se jeho snížená produkce. Podává se 25 – 100 mg přípravku Agolutin 2krát týdně (v případě potřeby i denně) do 8. – 16. týdne těhotenství (nebo i déle), podle výsledku přímého či nepřímého sledování hladiny progesteronu v organismu. Při podezření na zamlklý potrat je podávání gestagenů nevhodné.

Při progesteronovém testu se aplikuje 60 mg přípravku Agolutin, nedostaví-li se krvácení do 14 dnů – test je negativní – jde (při vyloučení těhotenství) o nedostatečnou přípravu endometria nebo o organickou poruchu dělohy.

Preventivní aplikace progesteronu je oprávněná pouze tehdy, dokáže-li se nedostatečná tvorba progesteronu (v těhotenství, při luteální insuficienci, po léčbě anovulační sterility klomifenem apod.). I v tomto případě je vhodné sledovat hladinu progesteronu.

Způsob podání

Intramuskulární podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Děložní krvácení před vyloučením organické příčiny.

Dysfunkční děložní krvácení bez současné aplikace estrogenů.

Tromboflebitida.

Tromboembolická choroba.

Plicní embolie i v anamnéze.

Akutní a chronické onemocnění jater.

Kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost je potřebná při podávání pacientkám s astmatem, epilepsií, onemocněním srdce nebo dysfunkcí ledvin pro možnost zvýšené retence tekutin.

Progesteron zhoršuje jaterní funkce a při akutním nebo chronickém poškození jater je kontraindikován.

Při poškození ledvin je potřeba podávat progesteron s opatrností pro možnost retence tekutin.

Progesteron zvyšuje bazální plazmatickou hladinu inzulínu a při dlouhodobém podávání může snížit toleranci glukózy. V případě velmi vysokých dávek se může projevit hypnotický efekt, který je závislý na dávce.

Pomocná látka benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Velké objemy se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Upozornění platí i pro podávání v těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus progestagenů se může zvýšit, pokud jsou souběžně podávány látky, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymů patřících do skupiny cytochromu P450, jako jsou např. antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky proti infekcím (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Ačkoliv je známo, že ritonavir a nelfinavir působí jako silné inhibitory, vykazují naopak silné indukující vlastnosti, pokud jsou používány souběžně se steroidními hormony. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum Perforatum*) mohou indukovat metabolismus progestagenů.

Potenciálně užitečná interakce může vzniknout při podání progesteronu, užívala-li žena s endometriózou syntetické progestageny, např. norethisteron. Progesteron způsobuje falešnou negativitu nebo snížení hodnot stanovení jódu vázaného na bílkoviny a vychytávání radiojódů štítnou žlázou.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a ke změnám profilu děložního krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Agolutin není indikován během těhotenství, pokud není jasně stanovená indikace (viz bod 4.1). Pokud během léčby přípravkem Agolutin žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit. Z klinického hlediska údaje o omezeném počtu exponovaných těhotných žen neukazují žádné nežádoucí účinky přípravku Agolutin na plod. Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií

relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům kombinace estrogenu a progestagenu neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

Hrozí však virilizace plodu a byl zaznamenán zvýšený počet ektopických těhotenství.

Kojení

Přípravek Agolutin je v období kojení kontraindikován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Není pravděpodobné, že v rozmezí terapeutických dávek dojde k ovlivnění bdělosti. Teoreticky je po velice vysokých dávkách popsán hypnotický účinek, který je závislý na dávce.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
Gastrointestinální poruchy				nauzea, zvracení, změny tělesné hmotnosti	
Poruchy nervového systému					nervozita, křeče, poruchy spánku, sklon k depresím, bolest hlavy
Poruchy kůže a podkožní tkáň					melasma, chloasma, kandidóza, urtikarie
Poruchy reprodukčního systému a prsu					změny libida, napětí prsů, pruritus vulvy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					hyperpyrexie, lokální dráždění, edém

Akutní život ohrožující účinky po podání terapeutických dávek nejsou známy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nejsou známy údaje o akutní toxicitě, při podání dávek kolem 100 mg se dosahují jen 1/10 koncentrace obvyklé v těhotenství. U extrémně vysokých dávek se vyskytne spavost, křeče dělohy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému
ATC kód: G03DA04

Agolutin je monokomponentní přípravek s obsahem progesteronu, který je přirozeným hormonem s důležitými fyziologickými funkcemi.

Je určen především k substituci nedostatku progesteronu produkovaného žlutým tělískem ovaria. Ve zvýšené koncentraci se vylučuje v luteální fázi menstruačního cyklu, připravuje endometrium na sekreční fázi a k nidaci oplodněného vajíčka. V těhotenství je produkován ve vysokých množstvích a slouží k udržení těhotenství. Má antiestrogenní aktivitu. Snižuje motilitu dělohy a vyvolává opoždění porodu. Progesteron zpětnou vazbou inhibuje produkci gonadotropinů. Spolu s estrogény podporuje lobuloalveolární vývoj prsů. Při vysokých koncentracích v průběhu menstruačního cyklu má termogenní efekt.

Farmakodynamické účinky

V klinické praxi se jako přirozený progesteron používá při substituci nedostatku progesteronu. Většina důkazů pro indikaci použití progesteronu má empirický charakter z více než desetiletého používání hormonálního přípravku ve více lékových formách. Jsou k dispozici výsledky otevřených klinických studií a pro indikaci premenstruální tenze jsou známy signifikantně lepší výsledky po progesteronu oproti placebo, získané v randomizované kontrolované dvojitě zaslepené studii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Intramuskulární injekce 30 mg progesteronu vytváří plazmatickou hladinu 20 až 40 nmol/l, jež odpovídá plazmatické hladině v luteální fázi. Dávky vyšší než 50 mg vytvářejí hladiny blízké hladinám v těhotenství. Plazmatický poločas je velmi krátký.

Distribuce

Distribuční fáze je 3 až 6 minut. Distribuční objem je kolem 17 až 19 l, progesteron je absorbován tukem, z něhož se postupně uvolňuje. Cirkující progesteron je vázán na plazmatický albumin, resp. na kortikosteroidy vážící globulin mezi 95 až 96 %. Koncentrace v CSF dosahuje 10 % plazmatické hladiny.

Léčivá látka prochází placentární bariérou a do mateřského mléka.

Biotransformace

Metabolizuje se především v játrech – asi 65 %, taky v ledvinách, mozku, děloze a kůži. Biotransformuje se na pregnandiol.

Eliminace

Pregnandiol se vylučuje močí jako glukuronát. Kolem 10 % je vylučováno stolicí a významná je také enterohepatální cirkulace. Eliminační fáze se pohybuje mezi 19 až 95 minutami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek je v klinické praxi používán více než 50 let. Nebyly zaznamenány nečekané nežádoucí účinky, jež nejsou v seznamu očekávaných nežádoucích účinků. Nejsou k dispozici údaje o akutní toxicitě, protože po intramuskulárním podání není možno vzhledem k objemovým obtížím toxické hladiny dosáhnout. Dlouhodobé podávání v klinických podmínkách dostatečně substituují testy chronické toxicity v experimentu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzylalkohol (E1519), benzyloctoát, slunečnicový olej pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Oxidující látky, alkálie a světlo způsobují rozklad progesteronu.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před chladem a mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- a) neodlamovací skleněné ampulky, plastický přířez, pilník, krabička
- b) odlamovací skleněné ampulky, plastický přířez, krabička

Velikost balení:

5 ampulek po 2 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 – Lhotka, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/462/69-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 12. 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 2. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 4. 2026