

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GYNPRODYL 100 mg, měkká tobolka

GYNPRODYL 200 mg, měkká tobolka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje:

Progesteronum 100 mg

Progesteronum 200 mg

Pomocná látka se známým účinkem: Sójový lecithin

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Bílá až téměř bílá měkká tobolka.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Poruchy související s nedostatkem progesteronu, především:

- Premenstruační syndrom
- Poruchy menstruace z důvodu dysovulace nebo anovulace
- Premenopauza
- Substituční terapie v průběhu menopauzy (v souvislosti s estrogenovou terapií)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

U všech léčebných indikací je potřeba dodržovat předepsané dávkování.

Při jakékoliv indikaci nesmí dávkování překročit 200 mg na jedno podání.

Při nedostatečnosti progesteronu je průměrná dávka 200 až 300 mg mikronizovaného progesteronu denně.

Při luteální nedostatečnosti (premenstruační syndrom, poruchy menstruace a premenopauza) je obvyklý léčebný režim 200 až 300 mg denně.

- buď 200 mg v jedné dávce na noc

- nebo 300 mg ve dvou dávkách, 10denní cyklus, obvykle od 17. do 26. dne včetně.

Při substituční hormonální terapii menopauzy se nedoporučuje samotná estrogenová terapie (riziko endometriální hyperplazie): musí se přidat progesteron v množství 200 mg za den:

- buď ve dvou dávkách po 100 mg
- nebo v jednotlivé dávce 200 mg na noc, buď 12 až 14 dnů v měsíci, nebo dva poslední týdny každého léčebného cyklu.

Po každém léčebném cyklu bude následovat přerušení hormonální terapie na asi jeden týden, během něhož lze obvykle pozorovat krvácení po vysazení.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro perorální podání. Pokud se objeví intolerance (např. nauzea, somnolence, závratě), je třeba hledat jiné léčebné možnosti.

Léčivý přípravek by se neměl užívat s jídlem, nejlepší je užití večer před spaním. Druhá dávka by se měla užívat ráno.

4.3 Kontraindikace

Použití přípravku je kontraindikováno v následujících případech:

- Známa alergie nebo hypersenzitivita na progesteron nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Těžká porucha funkce jater
- Nediagnostikované vaginální krvácení
- Karcinom prsu nebo karcinom genitálního traktu
- Trombembolické poruchy nebo tromboflebitida, aktivní nebo předchozí, je-li spojena s estrogenovou terapií
- Krvácení do mozku, je-li spojeno s estrogenovou terapií
- Porfyrie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Varování

- Pokud se objeví podezření na následující potíže: Infarkt myokardu, cerebrovaskulární onemocnění, arteriální nebo žilní tromboembolie (žilní tromboembolie nebo pulmonální embolie), tromboflebitida nebo retinální trombóza, nebo nevysvětlitelná, náhlá nebo postupná, částečná nebo kompletní ztráta zraku, proptóza nebo diplopie, papiledém, retinální vaskulární léze nebo migréna projevující se v průběhu terapie, podávání léku se musí ukončit. V uvedeném případě se musí zahájit náležitá diagnostická a terapeutická opatření. Z důvodu prevence pozdějších komplikací je třeba věnovat pozornost uživatelkám starším 35 let, kuřákům a těm, u kterých existuje riziko aterosklerózy.
- GYNPRODYL lze předepsat společně s estrogenovým přípravkem jako substituční hormonální terapii. Epidemiologická evidence ukazuje, že užívání HRT je spojeno se zvýšeným rizikem vývoje hluboké žilní trombózy (DVT) nebo pulmonální embolie. Informace pro společné předepisování estrogenového přípravku zahrnují i informace o riziku žilní trombembolie.
- Existují důkazy o malém zvýšeném riziku rakoviny prsu v souvislosti s estrogenovou substituční léčbou. Není známo, zda souběžně podávaný progesteron ovlivňuje riziko rakoviny u žen po menopauze, které užívají hormonální substituční léčbu. Předepsané informace pro společně předepisovaný estrogenový přípravek by se měly týkat informací o riziku rakoviny prsu.

- Více než polovina spontánních časných potratů je způsobena geneticky. Nicméně, infekční nemoci a mechanické poruchy mohou být odpovědné za časný potrat. Dávkování progesteronu by mělo tedy pouze odložit vypuzení mrtvého vajíčka (nebo přerušení nerozvinutého těhotenství).
- Užívání progesteronu musí být vyhrazeno pro případy nedostatečné sekrece žlutého tělíska.
- Léčba v podmínkách doporučeného použití není antikoncepční.

Preventivní opatření

- Před zahájením hormonální substituční terapie (a v pravidelných intervalech poté) by měla být každá žena vyšetřena. Měla by se zjistit osobní i rodinná anamnéza, provést klinické vyšetření a pacientku je potřeba náležitě poučit o kontraindikacích a upozorněních souvisejících s tímto léčivým přípravkem.
- Tobolky přípravku GYNPRODYL by se neměly užívat s jídlem, ale měly by se užívat na noc. Současný příjem jídla zvyšuje biologickou dostupnost progesteronu v tobolkách.
- Tobolky přípravku GYNPRODYL by se měly podávat s opatrností u pacientek s potížemi, u kterých může dojít k jejich dalšímu zhoršení z důvodu zadržování tekutin (např. vysoký tlak, srdeční choroba, onemocnění ledvin, epilepsie, migréna, astma); u pacientek s anamnézou deprese, diabetu, lehké až mírné jaterní dysfunkce, migrény nebo fotosenzitivity a u kojících matek.
- Klinické vyšetření prsou a pánve by se mělo provádět v případech klinické indikace, spíše než jako rutinní procedura. Ženy by měly být vybídnuty, aby se zúčastnily národního screeningového programu pro rakovinu prsu (mamografie) a národního screeningového programu pro rakovinu čípku (cytologie čípku) tak, jak je to vhodné pro jejich věk. Doporučuje se také, aby si ženy prohlížely prsa a hlásily jakékoliv změny v prsou svému lékaři nebo zdravotní sestře.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky, které mohou indukovat hepatický enzym CYP 450-3A4, jako barbituráty, antiepileptické přípravky (fenytoin, karbamazepin), rifampicin, fenylbutazon, spironolakton, griseofulvin, některá antibiotika (ampiciliny, tetracykliny) a také bylinné přípravky obsahující třezalku (*hypericum perforatum*) mohou zvýšit vylučování progesteronu.

Ketokonazol a další inhibitory CYP 450-3A4 mohou zvýšit biodostupnost progesteronu.

Progesteron může zasahovat do účinků bromokriptinu a může zvýšit koncentraci cyklosporinu v plazmě.

Progesteron může ovlivnit výsledky laboratorních testů jaterních a/nebo endokrinních funkcí.

Progesterony mohou snižovat glukózovou toleranci, a tím mohou zvýšit inzulinovou rezistenci nebo rezistenci na další antidiabetické látky u pacientů s cukrovkou.

Kouření může snižovat biodostupnost progesteronu; nadměrné pití alkoholu ji může zvyšovat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů o těhotných ženách neukazuje na žádnou malformační toxicitu progesteronu ani u plodu, ani u novorozence.

Kojení

Progesteron se v detegovatelném množství objevuje v mateřském mléce. Neexistuje žádná indikace pro předepsání progesteronu během kojení. Nicméně se nezdá, že užívání progesteronu během kojení má škodlivé účinky na vývoj dítěte.

Fertilita

Přípravek nemá negativní účinky na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je třeba brát na vědomí, že obzvláště osoby, které řídí auto, nebo obsluhují stroje, jsou ohroženy ospalostí a/nebo občasnými závratěmi souvisejícími s užíváním tohoto léčivého přípravku.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnosti jsou definovány jako:

| | |
|---------------------|--|
| <i>Velmi časté</i> | > 1 /10 |
| <i>Časté</i> | > 1 /100 - < 1/10 |
| <i>Méně časté</i> | > 1/1 000 - < 1/100 |
| <i>Vzácné</i> | > 1/10 000 - < 1/1 000 |
| <i>Velmi vzácné</i> | < 1/10 000 |
| <i>Není známo</i> | Frekvenci nelze z dostupných údajů určit |

| <u>Třídění dle orgánových systémů</u> | <i>Časté</i> > 1 /100 - < 1/10 | <i>Méně časté</i> > 1/1 000 - < 1/100 | <i>Vzácné</i> > 1/10 000 - < 1/1 000 | <i>Velmi vzácné</i> ≤ 1/10,00 |
|--|--|--|---|-------------------------------------|
| Poruchy imunitního systému | | | | kopřivka |
| Poruchy metabolismu a výživy | | zadržování tekutin | | |
| Poruchy nervového systému | bolest hlavy | ospalost krátké závratě | | deprese |
| Gastrointestinální poruchy | | gastrointestinální poruchy | nauzea | |
| Poruchy jater a žlučových cest | | | žloutenka | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | vyrážka akné | | chloasma alopecie hirsutismus |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | poruchy menstruace amenorea vaginální krvácení | mastodynie | | změny libida |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | | pyrexie |
| Vyšetření | | | změna tělesné | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | hmotnosti (zvýšení nebo snížení) | |
|--|--|--|--|--|

Venózní tromboembolie, tj trombóza hlubokých žil na nohou nebo v pánvi a plicní embolie, je častější při hormonální substituční terapii (v kombinaci estrogen a progesteron) než u těch, které tyto přípravky neužívají.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování mohou zahrnovat spavost, závratě, euforii nebo dysmenoreu. Sledování v průběhu léčby je nutné a pokud je to nezbytné, je potřeba zahájit symptomatickou a podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, progestogeny.

ATC kód: G03DA04

Účinná látka, progesteron, je chemicky identická s progesteronem produkovaným žlutým tělískem v průběhu ženského ovariálního cyklu. To vyvíjí mnoho biologických aktivit, zvláště na cílové tkáni, které se staly přecitlivělými po předchozím vlivu estrogenu. Progesteron transformuje proliferativní děložní sliznici do sekrečního stavu. Protože estrogény podporují růst děložní sliznice, zvyšují riziko endometriální hyperplazie a rakoviny. Přidání progesteronu výrazně redukuje estrogenem vyvolané riziko endometriální hyperplazie u žen bez hysterektomie.

V prsní tkáni podporuje progesteron diferenciaci duktálních a lobulárních struktur a působí proti mezenchymálnímu účinku estradiolu a účinku estradiolu na epitel.

V průběhu těhotenství zvyšuje progesteron endometriální vnímavost na implantaci embrya. Jakmile je embryo implantováno, progesteron účinkuje tak, že udržuje těhotenství. Progesteron také uvolňuje hladké svalstvo dělohy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Mikronizovaný progesteron se absorbuje v trávicím traktu.

Zvýšení hladiny progesteronu v plazmě nastává jednu hodinu po požití a maximální hladiny je dosaženo 1 až 3 hodiny po požití.

Farmakokinetické studie prováděné na dobrovolnících ukazují, že po současném požití dvou tobolek přípravku GYNPRODYL 100 mg dosahuje plazmatický progesteron střední hodnotu 0,13 až 4,25 ng/ml

po 1 hodině, 11,75 ng/ml po 2 hodinách, 8,37 ng/ml po 4 hodinách, 2,00 ng/ml po 6 hodinách a 1,64 ng/ml po 8 hodinách.

Vzhledem k tomu, že zadržení hormonu ve tkáni má vytvořit prosycenost na celou dobu 24 hodin, dávkování by mělo být rozděleno do dvou dávek po 12 hodinách.

Distribuce

Progesteron je asi z 96-99% vázaný na sérové proteiny, primárně na sérový albumin (50-54%) a transkortin (43-48%).

Biotransformace

Hlavní metabolity v plazmě jsou 20 α -hydroxylní, Δ 4 α pregnanolon a 5 α -dihydroprogesteron. Devadesát pět procent metabolitů se vylučuje močí, a to ve formě glycuro-konjugovaných metabolitů, hlavně 3 α , 5 β -pregnandiol. Tyto metabolity nalezené v plazmě a moči jsou identické s těmi, které lze najít ve fyziologických sekretech žlutého tělíska ovaria.

Eliminace

Vylučování močí tvoří 95%, a to ve formě glycuro-konjugovaných metabolitů, hlavně 3 α , 5 β -pregnandiol (pragnandiol).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika mikronizovaného progesteronu závisí na podávané dávce. Ačkoliv existují značné rozdíly, stejná osoba zachovává stejné farmakokinetické vlastnosti po několik měsíců. To umožňuje stanovit přiměřenou individuální úpravu dávkování léku.

5.3 Preklinická data vztahující se k bezpečnosti přípravku

Neklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku neodhalují žádná specifická rizika pro člověka, jak vyplývá ze studií toxicity a genotoxicity jednotlivých dávek.

Studie na zvířatech, týkající se vlivu progesteronu na nádory, vykázaly protichůdné výsledky, některé s určitou známkou ovlivnění nádoru a další s ochranným účinkem.

Studie reprodukční toxicity ukázaly nežádoucí účinky na mužskou plodnost se supresí spermatogeneze, stejně jako potenciál pro teratogenezi a prodlužování doby těhotenství při vysokých dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Světlicový olej

Tobolka: želatina, glycerol, oxid titaničitý (E171), externí výrobní meziprodukty: stopy středních nasycených triacylglycerolů a sojového lecithinu

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

GYNPRODYL 100 mg

30 tobolek zatavených v blistrovém balení (PVC/PVDC/Al)

90 tobolek zatavených v blistrovém balení (PVC/PVDC/Al)

GYNPRODYL 200 mg

15 tobolek zatavených v blistrovém balení (PVC/PVDC/Al)

45 tobolek zatavených v blistrovém balení (PVC/PVDC/Al)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Czech s.r.o.
Želetavská 1449/9
140 00 Praha 4 – Michle
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

GYNPRODYL 100 mg: 56/034/15-C

GYNPRODYL 200 mg: 56/035/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

11.2.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 3. 2017