

## **Příbalová informace**

Informace pro použití, čtěte pozorně

### **Gynodian Depot**

Injekční roztok

#### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:**

Bayer Pharma AG  
D - 13342 Berlín  
Německo

#### **Složení**

Léčivé látky:

Prasteroni enantas	200 mg	
Estradioli valeras	4 mg	v 1 ml roztoku

Pomocné látky:

benzyl - benzoát, ricinový olej na injekci

#### **Indikační skupina**

Hormon

#### **Charakteristika**

Gynodian Depot je kombinace estradiol valerátu - esteru endogenního ženského estrogenu, který je dobře známý jako látka vhodná pro léčbu ženských klimakterických obtíží - a prasteron enantátu. Oba tyto hormony vzájemně doplňují svůj účinek. Gynodian Depot odstraňuje autonomní poruchy vzniklé hormonální deficiencí a má příznivý vliv na psychiku a vitalitu.

Účinek Gynodianu Depot se obvykle začne projevovat několik dnů po injekci a trvá přibližně 4 - 6 týdnů.

Deficit estrogenů v menopauze je spojen se zvýšeným obratem v kostech a poklesem kostní hmoty. Účinek estrogenů na minerální denzitu je závislý na dávce. Ochrana je účinná po dobu trvání léčby. Po přerušení HRT je ztráta kostní hmoty podobná jako u neléčených žen.

Výsledky studie WHI a meta-analytických studií ukazují, že podávání HRT samotné nebo v kombinaci s progestageny převážně zdravým ženám, redukuje riziko zlomenin kyčle, obratlů a dalších osteoporotických zlomenin. HRT může také předcházet zlomeninám u žen s nízkou kostní denzitou a/nebo potvrzenou osteoporózou, ale důkazy pro toto jsou omezené.

#### **Farmakokinetické údaje**

##### Estradiol valerát

Estradiol valerát je kompletně ale retardovaně uvolňován z olejového intramuskulárního depotu. Vrcholu plasmatická hladina dosahuje mezi 3. a 5. dnem po podání.

Esterázy v plasmě a v játrech rychle rozkládají estradiol valerát na estradiol a valerovou kyselinu. Další rozklad valerové kyseliny cestou beta-oxidace vede přes C<sub>2</sub>- jednotky a jejími

konečnými produkty jsou CO<sub>2</sub> a voda. Samotný estradiol prochází několika hydroxylačními reakcemi. Jeho metabolity stejně jako nezměněné substance jsou nakonec konjugovány. Meziprodukty metabolismu jsou estron a estriol, které vykazují vlastní slabou estrogení aktivitu. Jejich aktivita však není tak silně vyjádřena jako aktivita estradiolu. Vztah mezi množstvím těchto tří steroidů závisí na fyziologickém stavu. Ve studii s radioaktivně značeným estradiol valerátem bylo zjištěno, že asi 20% radioaktivně značené substance tvoří nekonjugovaný steroid, 17 % glukuronidovaný steroid a 33% steroid sulfát. Asi 30 % substance nemohlo být extrahováno z vodného roztoku a představuje tedy pravděpodobně metabolity s vysokou polaritou.

Estradiol a jeho metabolity jsou z velké většiny odstraňovány ledvinami (poměr moč : stolice = 9 : 1)

V plasmě lze estradiol nalézt většinou ve formě vázané na bílkovinu. Asi 37% je vázáno na SHBG a 61% na albumin. Akumulace estradiolu se není třeba obávat.

Estradiol valerát je z Gynodianu Depot zcela biologicky dostupný, stejně jako rozklad z estradiol valerátu na účinnou látku estradiol.

#### Prasteron enantát (dehydroepiandrosteron enantát)

Prasteron enantát je kompletně uvolněn z intramuskulárního olejového depotu během 30 dnů po podání.

Po intramuskulární injekci 200 mg prasteron enantátu je dosaženo vrcholu plasmatické hladiny (asi 9 ng/ml) během 1 - 4 dnů. Koncentrace klesá v závislosti na rychlosti uvolňování z depotu a na rychlosti hydrolýzy esteru s poločasem asi 9 dnů. Po asi 18 dnech opět hladina prasteronu klesne na fyziologickou hodnotu. Efekt depotu - ve smyslu měřitelné plasmatické hladiny - je udržen po dobu 18 dnů.

Prasteron enantát prochází kompletní hydrolýzou na prasteron a enantovou kyselinu. Prasteron sám o sobě se chová stejně jako endogenní dehydroepiandrosteron. To určuje jeho periferní účinek a intermediální metabolismus. Steroid je rychle metabolizován. Po intravenózním podání je poločas vylučování z plasmy asi 44 minut.

Pouze malá část prasteronu není metabolizována a po konjugaci je vyloučena močí. Větší část je metabolizována a konjugována. Hlavní způsob vylučování se děje cestou ledvin. 99% všech močových metabolitů jsou ve vodě rozpustné konjugáty.

Během 30 dnů je vyloučeno 91% podané dávky. Močí je vyloučeno 94%, stolicí 6%. Vylučovací poločas metabolitů je asi 3,6 dne.

Prasteron enantát je kompletně biologicky dostupný z intramuskulárního olejového depotu. Úplná je i konverze z prasteron enantátu na prasteron (dehydroepiandrosteron).

#### **Indikace**

Přípravek se užívá pro léčbu typických příznaků z nedostatku estrogenů u pacientek po přirozené menopauze nebo následujících po ovariectomii.

Gynodian Depot dále značně ovlivňuje dráždivý měchýř, který se často vyskytuje v klimakteriu, známky kožní a slizniční involuce (zvláště v genitální oblasti), ke které dochází pravidelně v pozdějším věku, a osteoporózu (v této indikaci se používá u žen s vysokým rizikem vzniku zlomenin, které netolerují nebo mají kontraindikované jiné léčivé přípravky používané pro prevenci osteoporózy).

### **Kontraindikace**

- Přípravek nelze podávat při přecitlivělosti na léčivé či pomocné látky přípravku.

Přípravek nesmí být užíván v případě těchto nemocí a stavů:

- Těhotenství
- Prokázaný pohlavními steroidy ovlivnitelný nádor dělohy, ovarií nebo prsní žlázy nebo podezření na něj
- Endometrióza
- Jaterní tumor současný nebo v anamnéze
- Vrozené poruchy lipidového metabolismu
- Otokleróza zhoršená během těhotenství
- Aktivní hluboká venózní trombóza, tromboembolické poruchy nebo tyto stavy prokázané v anamnéze
- Vaginální krvácení, jehož příčina není známá
- Ischemická choroba srdeční nebo v minulosti prodělaný srdeční infarkt
- Porfyrie
- Známá přecitlivělost na léčivou látku nebo některou z pomocných látek

Do mateřského mléka přechází pouze malé množství estradiolu a jeho metabolitů. O prostupu prasteron enantátu do mateřského mléka nejsou dostupné žádné informace.

### **Nežádoucí účinky**

Závažné nežádoucí účinky spojené s užíváním substituční hormonální léčby jsou uvedeny také v odstavci „Upozornění“.

Vzácně byly popsány následující nežádoucí účinky: vyrážky, reakce přecitlivělosti a různé kožní poruchy (včetně pruritu, ekzémů, kopřivky, kožních reakcí v místě injekce, ztráty vlasů, erythema nodosum, akné)

V ojedinělých případech může dojít ke snížení libida, pocitu napětí v prsou, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti, uterinnímu krvácení, špinění a mohou se objevit známky virilizace.

### Rakovina prsu

Nálezy velkého množství epidemiologických studií a jedné randomizované placebem kontrolované klinické studie Women's Health Initiative (WHI) ukazují, že celkové riziko rakoviny prsu u současných nebo nedávných uživatelů se zvyšuje s délkou HRT.

Pro HRT obsahující pouze estrogen, se odhaduje relativní riziko (RR) z reanalýz původních dat 51 epidemiologických studií (ve kterých bylo procento HRT obsahujících pouze estrogen > 80%) na 1,35 (95%CI 1,21-1,49) a z epidemiologické studie Million Women Study (MWS) je odhad podobný – 1,30 (95% CI 1,21-1,40).

Podrobné informace viz Souhrn údajů o přípravku, část 4.8.

Množství případů rakoviny prsu diagnostikovaných navíc je pro všechny uživatelky HRT obecně podobné, bez závislosti na věku, ve kterém se HRT začíná užívat (mezi 45 a 65 lety).

### Rakovina endometria

U žen s intaktní dělohou riziko endometriální hyperplazie a rakoviny endometria vzrůstá s délkou užívání estrogenů samotných. Podle údajů z epidemiologických studií, je nejlepší odhad rizika pro ženy, které neužívají HRT, okolo 5 případů na každých 1000 žen ve věku 50 až 65 let. V závislosti na délce užívání estrogenů a na jejich dávce, riziko rakoviny endometria mezi užívatelkami neoponovaných estrogenů je 2krát až 12krát větší než pro neužívatelky. Přidání progestagenu k estrogenové léčbě výrazně snižuje toto zvýšené riziko.

### Další nežádoucí účinky uváděné v souvislosti s estrogen/progestagenovou léčbou:

- Estrogen dependentní benigní a maligní neoplasmata, např. rakovina endometria
- Venózní tromboembolismus, např. hluboká žilní trombóza dolních končetin nebo v oblasti pánve a plicní embolie, je častější u užívatelky HRT než u žen, které HRT neužívají.
- Infarkt myokardu a mozková příhoda.
- Onemocnění žlučníku.
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, purpura
- Možnost demence.

### **Interakce**

Potřeba orálních antidiabetik nebo insulinu může být změněna.

Metabolismus estrogenů může být zvýšen současným užíváním látek, které indukují tvorbu léky-metabolizujících enzymů, zvláště enzymů cytochromu P450 jako například některá antikonzulzíva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antimikrobiální přípravky (např. rifampicin, rifabutín, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, ačkoliv jsou známy jako silné inhibitory, užívají-li se současně se steroidními hormony, vykazují indukční vlastnosti. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a ke změnám v obvyklém způsobu krvácení.

### **Dávkování a způsob použití**

Před zahájením léčby přípravkem Gynodian Depot je nezbytné provést pečlivé celkové lékařské vyšetření včetně gynekologického vyšetření, vyšetření prsů a cytologického stěru z hrdla děložního. Preventivně je vhodné tato vyšetření opakovat během léčby každých 6 měsíců.

Jako olejový roztok musí být Gynodian Depot aplikován intramuskulárně. Ze zkušeností je známo, že krátkodobým reakcím (nucení ke kašli, záchvaty kašle, respirační tíseň), které se ojedinele mohou vyskytnout během injekce nebo krátce po ní, se lze vyhnout, je-li injekce aplikována velmi pomalu.

Obvykle se aplikuje 1 ml Gynodianu Depot i.m. každé 4 týdny. Pokud zmírnění obtíží trvá delší dobu, lze odpovídajícím způsobem prodloužit i intervaly mezi jednotlivými injekcemi.

## Upozornění

Pro léčbu postmenopauzálních symptomů by mělo být užívání HRT zahájeno u symptomů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech by mělo být pečlivě posouzeno riziko a prospěch léčby nejméně jedenkrát za rok a HRT by měla pokračovat, pouze pokud prospěch převažuje nad rizikem.

- Stav vyžadující zvláštní dohled

Trpí-li pacientka některým ze stavů zmiňovaných dále, nebo se u ní objevily v minulosti, případně se zhoršily během těhotenství nebo předchozí hormonální léčby, měla by být pečlivě sledována. Mělo by se počítat s tím, že tyto stavy se mohou vrátit nebo se zhoršit během léčby Gynodianem Depot, obzvláště:

- Leiomyom, (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory pro tromboembolické onemocnění nebo toto onemocnění v anamnéze (viz níže)
- Rizikové faktory pro estrogen dependentní tumory, např. první stupeň dědičnosti pro rakovinu prsu
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. adenom)
- Diabetes mellitus s vaskulárním poškozením nebo bez něj
- Cholelithiáza
- Migréna nebo (závažné) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Endometriální hyperplázie v anamnéze (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

### Endometriální hyperplázie

Riziko endometriální hyperplázie a karcinomu je zvýšeno, jestliže se dlouhodobě podávají samotné estrogény. Přidání progestagenu ženám, které mají dělohu po dobu nejméně 12 dní v cyklu, toto riziko výrazně snižuje.

Krvácení z průniku a špinění se může objevit během prvních měsíců léčby. Pokud se krvácení z průniku nebo špinění objeví až za určitou dobu trvání léčby, nebo pokud pokračuje i po přerušení léčby, měla by být vyšetřena příčina, což může zahrnovat i endometriální biopsii k vyloučení endometriální malignity.

Stimulace neoepitoniálními estrogény může vést k premaligní nebo maligní transformaci v reziduálních ložiscích endometriózy. Proto u žen, které podstoupily hysterektomii pro výskyt endometriózy a mají reziduální endometriózu, je třeba zvážit přidání progestagenů k estrogenové substituční terapii

### Karcinom prsu

Randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie Women's Health Initiative (WHI) a epidemiologické studie, včetně Million Women Study (MWS), uvádějí zvýšené riziko rakoviny prsu pro ženy užívající jako HRT estrogény, estrogen-progestagenové kombinace nebo tibolon po dobu několika let (viz část 4.8 Souhrnu údajů o přípravku). Pro všechny typy

HRT je zvýšené riziko zjevné za několik let užívání a zvyšuje se s délkou užívání, ale během několika let (většinou pěti) po ukončení léčby se vrací k normálním hodnotám.

Ve studii MWS bylo relativní riziko rakoviny prsu u kombinací s konjugovanými koňskými estrogeny (CCE) nebo s estradiolem vyšší, jestliže byl přidán progestagen, sekvenčně nebo kontinuálně, bez ohledu na typ progestagenu. Nebyl prokázán rozdíl v riziku mezi různými cestami podání.

Ve studii WHI byly kontinuální kombinované přípravky obsahující konjugované koňské estrogeny a medroxyprogesteron acetát (CEE + MPA) spojeny s výskytem karcinomů prsu, které byly mírně větších velikostí a s častějším výskytem metastáz v místních lymfatických uzlinách v porovnání s placebem.

HRT, zvláště estrogen – progestagen kombinovaná léčba zvyšuje denzitu prsní tkáně při mamografickém zobrazení, což může v některých případech nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci rakoviny prsu.

### Venózní tromboembolismus

Hormonální substituční léčba je spojena se zvýšením relativního rizika rozvoje venózního tromboembolismu (VTE), to je hluboká venózní trombóza nebo plicní embolie. Jedna randomizovaná placebem kontrolovaná studie a epidemiologické studie našly pro uživatelky 2 až 3krát zvýšené riziko ve srovnání s ženami bez léčby. Pro ženy bez HRT je odhadnuto, že množství případů VTE během pětiletého období je okolo 3 případů na 1000 žen ve věku 50 – 59 let a 8 případů na 1000 žen ve věku 60 – 69 let. Odhaduje se, že pro zdravé ženy, které užívají HRT 5 let, je množství případů, které se vyskytnou navíc během pěti let, mezi 2 až 6 (přesnější odhad – 4) na 1000 žen ve věku 50 – 59 let a mezi 5 až 15 případy (přesněji – 9) na 1000 žen ve věku 60 – 69 let. Výskyt těchto příhod je pravděpodobnější během prvního roku užívání HRT než později.

Mezi obecně uznávané rizikové faktory pro VTE patří výskyt v osobní anamnéze nebo rodinné anamnéze, výrazná obezita ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), a systémový lupus erythematoses (SLE). Není jednotný názor na možný vliv varikózních žil na vznik VTE.

Pacientky s VTE v anamnéze nebo s trombofilickými stavy mají zvýšené riziko VTE. HRT může přispívat k tomuto riziku. Významný výskyt tromboembolických stavů nebo opakovaných spontánních potratů v osobní nebo rodinné anamnéze, by měl být vyšetřen k vyloučení trombofilické predispozice. Pokud není provedeno podrobné vyšetření trombofilických faktorů nebo pokud není zahájena antikoagulační léčba, je třeba považovat HRT za kontraindikovanou. Ženy, které již užívají antikoagulační léčbu, vyžadují pečlivé posouzení poměru prospěch/riziko užívání HRT.

Riziko VTE může být přechodně zvýšeno déletrvající imobilizací, velkým traumatem nebo velkým chirurgickým výkonem. Jako u všech pacientů po operaci, je třeba svědomitě věnovat pozornost profylaktickým opatřením k zabránění vzniku pooperační VTE. Očekává-li se déletrvající imobilizace po operaci, zvláště po břišních operacích a ortopedických operacích dolních končetin, je třeba předem zvážit přechodné vysazení HRT 4 až 6 týdnů před zákrokem. Léčba by měla být znovu zahájena až když je pacientka opět zcela mobilní.

Pokud dojde k rozvoji VTE po úvodní léčbě, lék musí být vysazen. Pacientky musí být poučeny, že mají okamžitě kontaktovat lékaře, pokud zjistí možné příznaky tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi, dušnost).

#### Onemocnění koronárních artérií (CAD)

Randomizované kontrolované studie neposkytly důkaz o prospěchu kombinovaných konjugovaných estrogenů a medroxyprogesteron acetátu (MPA) na kardiovaskulární systém. Dvě rozsáhlé klinické studie (WHI a HERS – to je Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) prokázaly možné zvýšení rizika kardiovaskulární morbiditity během prvního roku užívání a žádný obecný prospěch. Pro jiné HRT přípravky existují pouze omezené údaje z randomizovaných kontrolovaných studií zkoumajících účinky na kardiovaskulární morbiditu nebo mortalitu. Proto není jisté, zda lze tyto nalezené údaje rozšířit i na ostatní HRT přípravky.

#### Mozková příhoda

Jedna rozsáhlá randomizovaná studie (WHI studie) našla, jako vedlejší nálezy, zvýšené riziko ischemické mozkové příhody u zdravých žen během léčby kontinuálními kombinovanými konjugovanými estrogeny a MPA. Pro ženy neužívající HRT je odhadnuto, že počet případů mozkové příhody, které se objeví během pětiletého období, je okolo 3 případů na 1000 žen ve věku 50 – 59 let a 11 případů na 1000 žen ve věku 60 – 69 let. Odhaduje se, že pro ženy, které užívají konjugované estrogény a MPA 5 let, je množství případů, které se vyskytnou navíc během pěti let, mezi 0 až 3 (přesnější odhad =1) na 1000 žen ve věku 50 – 59 let a mezi 1 až 9 případy (přesněji =4) na 1000 žen ve věku 60 – 69 let. Není známo, zda lze toto zvýšené riziko rozšířit i na ostatní HRT přípravky.

#### Karcinom ovarií

V některých epidemiologických studiích je dlouhodobé (nejméně 5-10 let) užívání HRT přípravků obsahujících pouze estrogény u žen po hysterektomii spojováno se zvýšeným rizikem karcinomu ovarií. Není jisté, zda dlouhodobé užívání kombinovaných HRT přípravků představuje odlišné riziko než užívání přípravků obsahujících pouze estrogény.

#### Jiná onemocnění

Estrogény mohou zvyšovat retenci tekutin, proto musí být pacientky se srdeční poruchou nebo s poruchou funkce ledvin pečlivě sledovány. Pacientky s terminální insuficiencí ledvin musí být obzvláště sledovány, protože se očekává zvýšení hladiny cirkulujících léčivých látek obsažených v přípravku Gynodian Depot.

Během léčby nesmí dojít k otěhotnění. Pacientky, které ještě mají menstruaci, musí používat nehormonální metody kontracepce.

Přestože hormonální substituční léčba může ovlivnit periferní rezistenci na inzulín a glukózovou toleranci, není obvykle třeba měnit léčebný režim diabetiček užívajících hormonální substituční léčbu. Diabetičky však musí být během hormonální substituční léčby pod přísným lékařským dohledem.

Jestliže se během léčby Gynodianem Depot nedostaví menstruační krvácení v obvyklém intervalu, je nutné navzdory kontracepčním opatřením vyloučit těhotenství. Léčbu je nutné přerušit do té doby, dokud nebude příčina vynechání menstruace diferenciatně diagnosticky objasněna.

Pokud se objeví během léčby Gynodianem Depot zvýšené ochlupení v obličeji a na nohou, nebo dojde ke změnám hlasu, je nepravděpodobné, že příčinou je podávání přípravku, protože podle zkušeností se známky virilizace mohou objevit v klimakteriu spontánně. Přesto je třeba během léčby velmi pečlivě sledovat pacientky, u kterých by změna hlasu negativně ovlivnila jejich zaměstnání.

Přesto se však při prvních známkách změny hlasu (snadná únavnost hlasu, zdrsnění hlasu, chrapot) doporučuje přerušit léčbu, protože v ojedinělých případech ireversibilního prohloubení hlasu pak nelze určit, jedná-li se o spontánní virilizaci či nikoliv.

- **Tumory jater**

Ve vzácných případech byly po užívání hormonálních látek podobných těm, které jsou obsaženy v přípravku Gynodian Depot, pozorovány benigní a ještě vzácněji maligní tumory jater, které vedly ojediněle k životu nebezpečnému nitrobřišnímu krvácení. Pacientka musí proto informovat lékaře o výskytu neobvyklých bolestí v nadbřišku, které nezmizí v krátké době samovolně.

### **Předávkování**

Studie akutní toxicity prováděné s jednotlivými látkami - estradiol valerátem a prasteron enantátem - stejně jako s jejich kombinací ukázaly, že ani při podání dávky několikanásobně vyšší než je dávka terapeutická, nevzniká riziko toxicity.

### **Uchovávání**

Vnitřní obal uchovávejte v krabici.

### **Varování**

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.  
Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### **Balení**

Stříkačka pro jednorázové použití o obsahu 1 ml

### **Datum poslední revize textu**

31.10.2011

---

Návod k použití:

obrázky