

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU GYNODIAN DEPOT

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok  
Bezbarvý až lehce nažloutlý olejovitý roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční léčba symptomů z nedostatku estrogenů u postmenopauzálních žen a u žen po ovariectomii.

Gynodian Depot má dále příznivý vliv na dráždivý měchýř, který se často vyskytuje v klimakteriu, na známky kožní a slizniční involuce (zvláště v genitální oblasti), ke které dochází pravidelně v pozdějším věku, a na osteoporotické problémy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem vzniku zlomenin, které netolerují nebo mají kontraindikované jiné léčivé přípravky používané pro prevenci osteoporózy.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

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 během léčby tato vyšetření opakovat každých 6 měsíců.

Jako olejový roztok musí být Gynodian Depot aplikován intramuskulárně. Zkušenosti ukazují, že krátkodobým reakcím (nucení ke kašli, záchvaty kašle, respirační tíseň), které se ojediněle mohou vyskytnout během injekce nebo krátce po ní, se lze vyhnout velmi pomalou aplikací injekce.

Obvykle se podává 1 ml Gynodianu Depot i.m. každé 4 týdny. Pokud zmírnění obtíží trvá delší dobu, lze odpovídajícím způsobem prodloužit i intervaly mezi jednotlivými injekcemi. Délka léčby postmenopauzálních symptomů by měla být co nejkratší (viz také bod 4.4)

#### 4.3 Kontraindikace

- Těhotenství
- Prokázaný pohlavními steroidy ovlivnitelný nádor dělohy, ovarií nebo prsní žlázy nebo podezření na něj
- Endometrióza
- Jaterní tumor současný nebo v anamnéze Existující jaterní onemocnění nebo toto onemocnění v anamnéze, dokud nedojde k úpravě jaterních funkcí
- Porfyrie
- Vrozené poruchy lipidového metabolismu
- Otokleróza zhoršená během těhotenství
- Aktivní hluboká venózní trombóza, tromboembolické poruchy nebo tyto stavy prokázané v anamnéze
- Známá přecitlivělost na kteroukoliv složku přípravku
- Vaginální krvácení, jehož příčina není objasněna
- Aktivní nebo v nedávné době prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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.

- **Stavy 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

#### Důvody pro okamžité vysazení léčby

Léčba musí být přerušena, pokud se objeví kontraindikace a v následujících situacích:

- Žloutenka nebo zhoršení jaterních funkcí
- Významný vzestup krevního tlaku
- Nový výskyt bolestí hlavy migrenózního typu
- Těhotenství

Pacientky trpící roztroušenou sklerózou, tetanií, choreou minor vyžadují přísný lékařský dohled.

Jakékoliv intermenstruační krvácení u perimenopauzálních a zvláště u postmenopauzálních žen musí být diagnosticky objasněno.

Během léčby nesmí dojít k otěhotnění. Pacientky, u kterých ještě dochází k menstruačnímu krvácení, musí používat nehormonální metodu kontracepce.

Jestliže se během léčby Gynodianem Depot nedostaví menstruační krvácení po obvyklém intervalu, je nutné i navzdory kontracepčním opatřením vyloučit těhotenství. Léčbu je nutné přerušit do té doby, dokud nebude příčina vynechání menstruace 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 projevit v klimakteriu spontánně. Přesto je třeba během léčby velmi pečlivě sledovat pacientky, u kterých by změna hlasu negativně ovlivnila jejich zaměstnání.

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

#### • Venózní tromboembolismus

Randomizované kontrolované i epidemiologické studie ukazují, že hormonální substituční léčba (HRT) může být spojena se zvýšením relativního rizika rozvoje venózní tromboembolizace (VTE) (t.j. hluboké venózní trombózy nebo plicní embolie). 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.

Je třeba pečlivě zvážit poměr mezi rizikem a přínosem léčby, předepisuje-li se hormonální substitute ženě s rizikovými faktory pro rozvoj venózní tromboembolizace. Pacientka musí být o tomto nebezpečí informována

Za rizikové faktory venózní tromboembolizace se považuje: výskyt tohoto onemocnění v osobní anamnéze, v rodinné anamnéze (výskyt venózní tromboembolizace u přímých příbuzných v relativně nízkém věku může upozornit na genetickou dispozici), těžká obezita ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) a systémový lupus erythematoses. Riziko venózní tromboembolizace dále

stoupá s věkem. Neexistuje jednotný názor na to, jaký vliv mají varikózní žíly na vznik venózní tromboembolizace.

Nebezpečí venózní tromboembolizace může být dočasně zvýšeno déletrvající imobilizací, velkým plánovaným nebo posttraumatickým chirurgickým výkonem či velkým traumatem. 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).

- **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 estrogeny, estrogen-progestagenové kombinace nebo tibolon po dobu několika let (viz část 4.8) 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 (CEE) 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

Podobně zvýšené riziko je také pozorováno například v případě opoždění přirozené menopauzy, požívání alkoholu nebo u nadměrné tloušťky.

Zvýšení rizika mizí během několika let po ukončení užívání HRT.

HRT zvyšuje denzitu prsní tkáně při mamografickém zobrazení, což může v některých případech nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci rakoviny prsu.

- **Karcinom endometria**

Dlouhodobé užívání samotných estrogenů bez přídavku progestagenů zvyšuje riziko rozvoje hyperplazie nebo karcinomu endometria u žen s intaktní dělohou. Studie naznačují, že přidání gestagenu k léčebnému režimu toto zvýšené riziko snižuje. Protože Gynodian Depot nevykazuje progestagení aktivitu, lze se tomuto riziku vyhnout přidáním vhodné dávky progestagenu po určitou dobu trvání cyklu (nejméně 12 dní).

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.

Pro Gynodian Depot nebyla bezpečnost endometria po přidání progestagenů sledována.

Stimulace neoponovanými 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 ovarii**

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 ovarii. Není jisté, zda dlouhodobé užívání kombinovaných HRT přípravků představuje odlišné riziko než užívání přípravků obsahujících pouze estrogény.

- **Nádory jater**

Ve vzácných případech byly po užívání hormonálních látek, které jsou obsaženy i v přípravku Gynodian Depot, pozorovány benigní a ještě vzácněji maligní tumory jater, které vedly ojediněle k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Jestliže se objeví silné bolesti v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení, je třeba vzít v rámci diferenciální diagnózy v úvahu tumor jater.

- **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 morbidity 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 estrogény 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.

- **Další okolnosti**

Estrogeny 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.

Ženy s již dříve prokázanou hypertriglyceridémií by měly být během estrogenové nebo hormonální substituční léčby pečlivě sledovány, protože byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení plasmatických triglyceridů během léčby estrogeny, které vedly ke vzniku pankreatitidy.

Estrogeny zvyšují globulin vážící thyroxin (thyroid binding globulin –TBG), to vede ke zvýšení množství hormonu štítné žlázy v cirkulaci, což lze měřit na proteiny vázaným jódem (PBI), stanovením T4 (sloupcovou analýzou nebo radioimunoanalýzou) nebo T3 (radioimunoanalýzou). Vychytávání T3 je sníženo, vzhledem ke zvýšenému TBG. Koncentrace volného T4 a T3 nejsou ovlivněny. Ostatní vazebné proteiny v séru mohou být zvýšené, např. kortikoidy vážící protein (CBG), pohlavní hormony vážící protein (SHBG), což vede ke zvýšené cirkulaci kortikosteroidů nebo pohlavních hormonů. Koncentrace volných hormonů nebo aktivních hormonů jsou nezměněny. Ostatní plasmatické proteiny mohou být zvýšené (angiotensinogen/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum se může příležitostně objevit chloasma. Ženy se sklonem ke vzniku chloasmat by se měly během léčby HRT vyhnout slunečnímu a ultrafialovému záření.

Neexistuje přesvědčivý důkaz o zlepšení kognitivní funkce. Ze studie WHI vyplynul určitý důkaz o zvýšeném riziku pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinované koňské estrogeny a MPA až po 65 roku věku. Není známo, zda lze nálezy aplikovat také na mladší postmenopauzální ženy nebo na jiné HRT přípravky.

#### **4.4.1 Lékařské vyšetření / sledování**

Před zahájením léčby přípravkem HRT je nezbytné odebrat úplnou anamnézu a provést pečlivé celkové lékařské vyšetření s ohledem na kontraindikace (odstavec 4.3) a upozornění (odstavec 4.4). Toto vyšetření musí být pravidelně opakováno. Frekvence a povaha vyšetření musí být založena na zavedených praktických postupech a uzpůsobena pro jednotlivé pacientky. Obecně však musí zahrnovat vyšetření pánevních orgánů včetně běžné cervikální cytologie, vyšetření břicha, prsů a krevního tlaku. Ženy musí být poučeny, jaké změny prsní žlázy by měly hlásit lékaři nebo zdravotní sestře. Vyšetření včetně mamografie by měla být prováděna podle současně platných screeningových postupů, přizpůsobených klinickým potřebám jednotlivých pacientek

#### **4.5 Interakce s jinými léčivy a jiné formy interakce**

Může se změnit potřeba perorálních antidiabetik nebo inzulínu.

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

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Podávání Gynodianu Depot během těhotenství je kontraindikováno.

Pouze malé množství estradiolu a jeho metabolitů proniká do mateřského mléka.

O průniku prasteron enantátu (DHEA enantátu) do mateřského mléka nejsou dostupné žádné informace.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Tento účinek není u přípravku Gynodian Depot znám.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Závažné nežádoucí účinky spojené s užíváním substituční hormonální léčby jsou uvedeny také v bodu 4.4.

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**

Nález 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).

Pro estrogen + progestagen kombinované přípravky HRT uváděly některé epidemiologické studie vyšší celkové riziko rakoviny prsu než pro přípravky obsahující pouze estrogen.

Studie MWS uvedla, ve srovnání s ženami, které nikdy neužívaly HRT, že estrogen-progestagen kombinovaná HRT je spojena s vyšším rizikem rakoviny prsu (RR=2,0, 95%CI 1,88-2,12) než užívání estrogenů samotných (RR=1,30, 95%CI 1,21-1,40) nebo užívání tibolonu (RR=1,45, 95%CI 1,25-1,68).

WHI studie uvedla odhadované riziko 1,24 (95%CI 1,01-1,54) po 5,6 letech užívání estrogen-progestagen kombinované HRT (CEE+MPA) pro všechny uživatelky ve srovnání s placebem.

Absolutní rizika vypočítaná z MWS a WHI studií jsou uvedena níže:

MWS studie, na základě známé průměrné incidence rakoviny prsu ve vyspělých zemích, uvedla, že:

- Pro ženy, které neužívají HRT, se očekává, že asi u 32 na každých 1000 z nich bude ve věku mezi 50 a 64 lety diagnostikována rakovina prsu.
- Pro 1000 současných nebo nedávných uživatelék HRT bude množství případů navíc v uvedeném období:

Pro uživatelky pouze estrogenové substituční léčby

- Mezi 0 a 3 (nejlepší odhad=1,5) pro 5 leté užívání
- Mezi 3 a 7 (nejlepší odhad=5) pro 10 leté užívání

Pro uživatelky estrogen-progestagenové kombinované HRT

- Mezi 5 a 7 (nejlepší odhad=6) pro 5 leté užívání
- Mezi 18 a 20 (nejlepší odhad=19) pro 10 leté užívání

WHI studie odhadla, že po 5,6 letech sledování žen ve věku 50 až 79 let, by se mohlo vyskytnout dalších 8 případů navíc na 10000 žen/1rok způsobených estrogen-progestagen kombinovanou HRT (CEE+MPA).

Podle výpočtů z údajů získaných ve studii se odhaduje:

- Na 1000 žen v placebo skupině
  - asi 16 případů invazivní rakoviny prsu by mělo být diagnostikováno během 5 let
- Na 1000 žen užívající kombinovanou HRT (CEE+MPA) by mohl být počet případů navíc
  - mezi 0 a 9 případy (nejlepší odhad= 4) pro 5 let užívání

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), viz bod 4.4.

## **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 uživatelkami neoponovaných estrogenů je 2krát až 12krát větší než pro neuvivatelky. 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 uživatelék HRT než u žen, které HRT neužívají. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

- Infarkt myokardu a mozková příhoda (viz také bod 4.4)
- Onemocnění žlučníku.
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, purpura
- Možnost demence (viz 4.4)

#### **4.9 Předávkování**

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

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Indikační skupina: Hormony

ATC kód: G03EA03

Účinek Gynodianu Depot na typické klimakterické příznaky hormonální deficiencie jako jsou návaly horka, pocení a depresivní nálady začíná většinou několik dnů po injekci a udrží se přibližně 4 - 6 týdnů. Při širokém praktickém použití byl zvláště pozoruhodný vynikající vliv na duševní stav žen.

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.

Antigonadotropní účinek (projevující se zvýšeným množstvím močových estrogenů a sníženým množstvím vylučovaných gonadotropinů, které se tak blíží k hodnotám pozorovaným v období pohlavní zralosti) trvá přibližně 28 dní.

Rozvoj známek kožní involuce fyziologicky spojený s procesem stárnutí lze oddálit systémovou estrogenní léčbou. Mezi příznaky involuce patří atrofické změny v genitální oblasti, které jsou častou příčinou obtíží starších žen.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

- Estradiol valerát

Estradiol valerát je kompletně ale retardovaně uvolňován z olejového intramuskulárního depotu. Plasmatická hladina dosahuje vrcholu 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 absorbován 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 podléhá kompletní hydrolýze 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%. Poločas eliminace 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).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Pro zhodnocení toxikologického rizika užívání Gynodianu Depot byly vedle studií provedených s oběma hlavními komponentami estradiol valerátem a prasteron enantátem

jednotlivě zváženy také údaje týkající se 17 $\beta$ -estradiolu, farmakologicky aktivního metabolitu estradiol valerátu.

Ve studiích zaměřených na systémovou toleranci po opakovaném podání nebyly pozorovány žádné reakce systémové intolerance, které by vyvolaly námitky proti použití přípravku v terapeutických dávkách. Studie na zvířatech hodnotící možný tumorigenní potenciál byly provedeny pouze s estrogení složkou estradiol valerátem. Tyto studie nezaznamenaly žádný tumorigenní potenciál estradiol valerátu u lidí při terapeutickém užití. Další studie na tumorigenicitu kombinace účinných látek nebyly prováděny. Nebylo považováno za nutné stanovit riziko užití u lidí, protože aktivní složky Gynodianu Depot jsou obojí estery endogenně se vyskytujících steroidů, které se stanou aktivními po odštěpení esteru. Při dodržení stanoveného dávkování vede podání Gynodianu Depot k vzestupu plasmatické hladiny tohoto endogenního hormonu, který je v rámci fyziologického rozmezí u zdravé ženy. Vzhledem k tomu, že smyslem léčby je substituce deficitu endogenních hormonů, není pravděpodobné, že budou překročeny fyziologické plasmatické hladiny. Přesto je však nezbytné si uvědomit, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a nádorů.

Gynodian Depot nebyl sledován v žádných reprodukčně toxikologických studiích. Vzhledem k tomu, že při dodržení stanoveného dávkování nevede užívání přípravku k nefyziologickému vzestupu hladiny endogenních hormonů, není třeba se obávat teratogenního účinku ani při náhodné aplikaci přípravku těhotné ženě. Přesto je však nutné před zahájením léčby Gynodianem Depot vyloučit u pacientky těhotenství.

In vitro prováděné studie s 17 $\beta$ -estradiolem neprokázaly žádný mutagenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

benzyl - benzoát  
ricinový olej na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Doposud žádné nejsou známy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Vnitřní obal uchovávejte v krabici.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Jednorázová injekční stříkačka, na jedné straně uzavřena pryžovým krytem, na druhé straně tlakovým pístem s pryžovým zakončením uvnitř stříkačky, samostatně balená kovová jehla, uložena v ochranném krytu z plastické hmoty s odlamovacím uzávěrem, vše uzavřené v PE/Al fólii, příbalová informace v českém jazyce, papírová krabice.

Velikost balení: 1 x 1 ml

**6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG

D-13342 Berlín

Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/883/92-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

30. 12. 1992 / 29.4. 2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

31.10.2011