

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gynodian Depot, (200 mg + 4 mg)/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 200 mg prasteronu enantanu (*Prasteroni enantas*) i 4 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym, u których występują objawy niedoboru estrogenów.

Doświadczenie dotyczące leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie tego produktu bez regularnego uzupełniania progestagenów, dozwolone jest wyłącznie u pacjentek po histerektomii.

Jak rozpocząć stosowanie produktu Gynodian Depot

Pacjentki po menopauzie lub po histerektomii mogą rozpocząć stosowanie produktu w dowolnym czasie.

Zmiana z innej Hormonalnej Terapii Zastępczej (cyklicznej, sekwencyjnej lub ciągłej złożonej)
Kobiety zmieniające terapię z innej HTZ powinny zakończyć aktualny cykl leczenia przed rozpoczęciem stosowania produktu Gynodian Depot.

Dawkowanie

Produkt podaje się domięśniowo w dawce 1 ml co 4 tygodnie. W przypadku, gdy dolegliwości ustępują na czas dłuższy niż 4 tygodnie, produkt można podawać w odpowiednio dłuższych odstępach czasu.

Sposób podawania

Produkt Gynodian Depot należy podawać domięśniowo, podobnie jak inne roztwory olejowe. Doświadczenie wskazuje, że podając produkt bardzo wolno można zapobiec wystąpieniu krótkotrwałych objawów niepożądanych (skłonność do kaszlu, napady kaszlu, zaburzenia oddychania), które sporadycznie mogą pojawić się w czasie lub zaraz po wstrzyknięciu roztworu olejowego.

W celu leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

HTZ należy kontynuować tak długo, jak długo korzyści przeważają ryzyko związane ze stosowaniem produktu.

Złożona HTZ

U kobiet z zachowaną macicą zazwyczaj dołącza się progestagen przez 12–14 dni każdego 28-dniowego cyklu, w sposób sekwencyjny.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Gynodian Depot jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży.

Pacjentki w podeszłym wieku

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Gynodian Depot u osób w wieku podeszłym oraz u kobiet w wieku powyżej 65 lat.

Brak danych sugerujących konieczność dostosowania dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku. W przypadku kobiet w wieku 65 lat i starszych – patrz punkt 4.4.

Pacjentki z niewydolnością wątroby

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Gynodian Depot u pacjentek z niewydolnością wątroby. Brak danych sugerujących konieczność dostosowania dawkowania u pacjentek z niewydolnością wątroby.

Pacjentki z niewydolnością nerek

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Gynodian Depot u pacjentek z niewydolnością nerek. Brak danych sugerujących konieczność dostosowania dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek.

Zarówno na początku, jak również podczas kontynuowania leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy rozpoczynać hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), jeżeli występuje którykolwiek z czynników wymienionych poniżej. Jeżeli jakikolwiek czynnik wystąpi w okresie stosowania HTZ, produkt należy natychmiast odstawić.

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciąża lub karmienie piersią,
- rozpoznanie lub podejrzenie raka piersi, rak piersi w wywiadzie,
- rozpoznanie lub podejrzenie złośliwych nowotworów estrogenozależnych (np. rak endometrium),
- nieleczony rozrost błony śluzowej trzonu macicy,
- krwawienie z dróg rodnych o nieznanym etiologii,
- wcześniejsza samoistna lub obecnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna),
- zaburzenia krzepnięcia krwi, np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny (patrz punkt 4.4);
- czynne lub stwierdzone w wywiadzie zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (zawał serca, dusznica bolesna, udar mózgu),
- zwiększone ryzyko zakrzepicy żył lub tętnic
- ostra choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie do czasu, o ile wyniki prób wątrobowych nie powróciły do normy,
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych, HTZ należy stosować tylko w przypadku tych objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka, a HTZ można kontynuować dopóki korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w przypadku przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak u młodszych kobiet, ze względu na mniejsze bezwzględne ryzyko, stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ może wypaść korzystniej niż u kobiet starszych.

Badania lekarskie / późniejsza obserwacja

Przed zastosowaniem po raz pierwszy HTZ lub po przerwie w jej stosowaniu, należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski, wywiad rodzinny oraz uwzględnić przeciwwskazania do stosowania i ostrzeżenia związane ze stosowaniem HTZ (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4.).

Lekarz prowadzący powinien wykonać badanie ogólne i ginekologiczne, z badaniem cytologicznym wymazu z szyjki macicy i badaniem piersi włącznie, pomiar ciśnienia krwi i inne potrzebne badania.

Podczas leczenia należy przeprowadzać okresowe kontrolne badania lekarskie, których częstotliwość oraz rodzaj powinny być indywidualnie ustalane dla każdej pacjentki. Pacjentki należy poinformować, o jakiego rodzaju zmianach w piersiach powinny zawiadamiać swojego lekarza lub pielęgniarkę.

Badania należy wykonywać zgodnie z obecnie uznanymi postępowaniami profilaktycznymi, modyfikując je indywidualnie dla każdej pacjentki, w zależności od potrzeb klinicznych – niemniej należy kontrolować narządy jamy brzusznej i miednicy mniejszej z badaniem cytologicznym włącznie, stan piersi (uwzględniając mammografię) i ciśnienie krwi.

U kobiet stosujących HTZ należy regularnie badać piersi i w razie potrzeby przeprowadzać mammografię. Należy również dokładnie monitorować stan piersi u pacjentek, u których obecnie lub w wywiadzie stwierdzono guzki lub włókniaki w piersiach. Kobiety należy pouczyć jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać swojemu lekarzowi lub pielęgniarce (patrz punkt „Rak piersi” poniżej). Przez cały okres leczenia u kobiet, u których zastosowano HTZ należy brać pod uwagę staranną ocenę ryzyka i korzyści ze stosowania produktu.

Podczas stosowania produktu Gynodian Depot należy unikać jakichkolwiek dodatkowych iniekcji na wypadek wykrycia przeciwwskazania, jak również w następujących sytuacjach:

- migrenowe lub częste bóle głowy o nietypowym nasileniu, pojawiające się po raz pierwszy, bądź inne objawy, które mogą stanowić objawy prodromalne zablokowania naczynia mózgowego;
- nawracająca żółtaczka cholestatyczna i (lub) świąd związany z żółtaczką, które wystąpiły po raz pierwszy w okresie ciąży lub wcześniejszego stosowania steroidów płciowych;
- objawy lub podejrzenie zakrzepu.

Czynniki wymagające szczególnego nadzoru

Bardzo dokładnego monitorowania wymagają pacjentki, u których występował lub występuje jakikolwiek z poniższych czynników i (lub) wcześniejszy wpływ tych czynników na pogorszenie przebiegu ciąży lub wcześniejszej terapii hormonalnej. Należy liczyć się z tym, że czynniki te mogą nawracać lub ulec nasileniu podczas leczenia produktem Gynodian Depot, w szczególności:

- mięśniaki macicy (włókniaki macicy) lub endometrioza,
- czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej),
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnej pierwszego stopnia,
- nadciśnienie tętnicze,
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby),

- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez,
- kamica żółciowa,
- migrena lub (silny) ból głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- rozrost endometrium stwierdzony w wywiadzie (patrz poniżej),
- padaczka,
- astma,
- otosklerozę,
- porfiria,
- płasawica mała,
- łagodne zmiany w piersiach.

Należy wyjaśnić przyczynę każdego krwawienia śródcyklicznego u kobiet przed menopauzą i każdego krwawienia u kobiet po menopauzie.

W trakcie leczenia nie należy dopuścić do zajścia w ciążę. W zależności od indywidualnej sytuacji, pacjentkom miesiączkującym zaleca się stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcyjnych.

Jeżeli pacjentka stosowała środki antykoncepcyjne, a mimo to krwawienie miesiączkowe nie wystąpiło w przewidzianym terminie, należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciążę. Należy wówczas przerwać leczenie do czasu wyjaśnienia przyczyny zaburzeń miesiączkowania.

Z obserwacji wynika, że w okresie klimakterium może spontanicznie wystąpić nadmierne owłosienie na twarzy i kończynach lub zmiana barwy głosu. Pojawienie się tych objawów w okresie przyjmowania produktu nie jest wynikiem działania produktu. Niemniej jednak, śpiewaczki lub kobiety używające głosu zawodowo, u których wystąpi zmiana barwy głosu, powinny pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarza.

W razie pojawienia się pierwszych objawów zmiany barwy głosu (męczenie się głosu, chrypka) zaleca się przerwanie leczenia, ponieważ nie można stwierdzić, czy w indywidualnym przypadku obniżenie głosu jest skutkiem działania produktu czy spontanicznej wirylizacji.

U kobiet z wieloma czynnikami ryzyka lub z większym nasileniem określonego czynnika ryzyka należy brać pod uwagę możliwość zwiększonego łącznego ryzyka wystąpienia zakrzepicy. Takie zwiększone ryzyko może być większe niż zwykła suma ryzyka wynikającego z poszczególnych czynników. W przypadku ujemnego wyniku oceny korzyści do ryzyka nie należy przepisywać HTZ.

Wskazania do natychmiastowego przerwania terapii

Leczenie powinno być przerwane w przypadku stwierdzenia przeciwwskazania oraz w sytuacji, gdy wystąpią:

- żółtaczka lub zaburzenia czynności wątroby,
- znaczny wzrost ciśnienia tętniczego,
- wystąpienie bólu głowy typu migrenowego,
- ciąża.

Ostrzeżenia

Jeżeli wystąpi którykolwiek z objawów lub czynników ryzyka wymienionych poniżej lub stan pacjentki ulegnie pogorszeniu, należy z każdą pacjentką indywidualnie omówić korzyści i ryzyko, związane z rozpoczęciem lub kontynuowaniem HTZ, zanim podejmie ona decyzję o przyjmowaniu tabletek.

- Hiperplazja i rak błony śluzowej trzonu macicy

Długotrwałe przyjmowanie wyłącznie estrogenów zwiększa ryzyko wystąpienia rozrostu błony śluzowej trzonu macicy, a tym samym zwiększa ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy. Powyższy

wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy u kobiet stosujących same estrogeny jest od 2 do 12 razy większy w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ i zależy od czasu trwania leczenia oraz dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia podwyższone ryzyko może utrzymywać się jeszcze, przez co najmniej 10 lat. Istotne jest, aby u pacjentek z zachowaną macicą w okresie stosowania terapii estrogenowej, jednocześnie podawać progestagen przez przynajmniej 12 dni w miesiącu podczas 28-dniowego cyklu, gdyż ograniczy to ryzyko zachorowania choć go nie wyeliminuje.

W pierwszych miesiącach leczenia może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Jeżeli pojawią się po pewnym czasie od rozpoczęcia terapii, albo będą utrzymywać się pomimo jej zaprzestania, należy ustalić ich przyczynę, co może wymagać biopsji błony śluzowej trzonu macicy w celu wykluczenia zmian złośliwych w endometrium.

- Rak piersi

Ogólne dowody sugerują zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową oraz prawdopodobnie stosujących wyłącznie estrogenową HTZ, jest to zależne od długości trwania terapii.

Skojarzona terapia estrogenowo-progestagenowa

Randomizowane, kontrolowane placebo badania klinicznego Women's Health Initiative Study (WHI) i badania epidemiologiczne zawierały spójne doniesienia o zwiększonym ryzyku rozwoju raka piersi u kobiet przyjmujących produkty złożone estrogenowo-progestagenowe, które stały się widoczne po około 3 latach stosowania HTZ (patrz punkt 4.8).

Terapia estrogenowa

W badaniu WHI nie stwierdzono wzrostu ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących same estrogeny w HTZ. W badaniach obserwacyjnych najczęściej odnotowywano niewielki wzrost ryzyka zdiagnozowania raka piersi, który jest znacznie niższy niż w przypadku kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową (patrz punkt 4.8).

W przypadku wszystkich wariantów hormonalnej terapii zastępczej stwierdza się zwiększone ryzyko po kilku latach stosowania, zwiększające się wraz z wydłużaniem się okresu leczenia, które jednak po kilku (najpóźniej po pięciu) latach od zaprzestania leczenia ponownie zmniejsza się do odpowiedniego ryzyka wyjściowego.

HTZ, zwłaszcza leczenie skojarzone estrogenem i progestagenem, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne wykrywanie raka piersi.

- Rak jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

- Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko raka jajnika, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania HTZ estrogenowej lub estrogenowo-progestagenowej i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków.

Z niektórych innych badań, w tym badanie WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

- Nowotwory wątroby

W rzadkich przypadkach obserwowano łagodne, a w jeszcze rzadszych złośliwe nowotwory wątroby w przypadku stosowania hormonów takich, jak te zawarte w produktach HTZ. W pojedynczych przypadkach te nowotwory mogą prowadzić do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej.

W przypadku wystąpienia poważnych dolegliwości w obrębie nadbrzusza, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia w obrębie jamy brzusznej, w różnicowaniu należy wziąć pod uwagę możliwość obecności nowotworu wątroby.

- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

HTZ jest związana z 1,3 do 3-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej. Wystąpienie takiego incydentu jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku HTZ niż później (patrz punkt 4.8).

Pacjentki z potwierdzonymi skłonnościami do trombofilii są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, przy czym HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Do ogólnie uznawanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą: stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległe operacje, otyłość (BMI > 30 kg/m²), ciąża i (lub) okres po urodzeniu dziecka, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i rak.

Nie uzgodniono potencjalnej roli żyłaków w rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentek, które przeszły operację, należy zwracać szczególną uwagę na działania profilaktyczne, zapobiegające wystąpieniu ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. Jeśli prawdopodobne jest długotrwale unieruchomienie po zabiegach planowych, zaleca się czasowe wstrzymanie HTZ od 4 do 6 tygodni wcześniej. Nie należy wznowiać leczenia przed całkowitym uruchomieniem pacjentki.

Kobietom, które dotychczas nie chorowały na ŻChZZ, ale choroba ta wystąpiła u ich bliskich krewnych, w młodym wieku, można zaproponować badanie przesiewowe, mając na uwadze ograniczenia takiego badania (w badaniu przesiewowym tylko niektóre zaburzenia prowadzące do zakrzepicy są wykrywane). W przypadku wykrycia zaburzeń wskazujących na skłonność do zakrzepicy, związanych z występowaniem zakrzepów u bliskich krewnych lub gdy zaburzenia są poważne (np. niedobór białka C, białka S, antytrombiny lub kombinacja tych zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

W przypadku kobiet stale przyjmujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem HTZ.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinie się ŻChZZ, produkt leczniczy należy odstawić. Pacjentka powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie podejrzenia wystąpienia u niej objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesnego obrzęku podudzia, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

- Choroba wieńcowa

Badania randomizowane nie dostarczyły dowodów, że stosowanie estrogenowo-progestagenowej lub estrogenowej HTZ, u kobiet z chorobą wieńcową lub bez niej, chroni przed zawałem serca.

Skojarzona terapia estrogenowo-progestagenowa

Względne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie podwyższone. Jako że wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest w dużym stopniu związane z wiekiem, liczba dodatkowych przypadków jej wystąpienia, spowodowanych stosowaniem estrogenowo-progestagenowej HTZ, u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest bardzo niska, lecz będzie wzrastać wraz z wiekiem.

Terapia estrogenowa

Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych nie wskazują na istnienie podwyższonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii przyjmujących estrogenową HTZ.

- Udar niedokrwienny

Stosowanie złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej lub wyłącznie estrogenowej, wiąże się z 1,5- krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem ani z czasem, jaki upłynął od menopauzy. Jednakże, jako że wyjściowe ryzyko udaru w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

- Choroby pęcherzyka żółciowego

Wiadomo, że estrogeny zwiększają ryzyko powstawania kamieni żółciowych. Niektóre kobiety posiadają predyspozycje do rozwoju chorób pęcherzyka żółciowego podczas terapii estrogenowej.

Inne stany

- U pacjentek z nowotworem typu prolaktynoma konieczny jest ścisły nadzór lekarza (w tym okresowe oznaczanie stężenia prolaktyny).
- Ponieważ w czasie leczenia estrogenami donoszono o rzadkich przypadkach znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów we krwi prowadzącego do zapalenia trzustki, należy podczas HTZ, w tym terapii estrogenami, kontrolować wyniki badań kobiet, u których wcześniej stwierdzano zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi.
- Włókniakomięśniaki (mięśniaki) macicy mogą powiększać się pod wpływem estrogenów. W takim przypadku leczenie należy przerwać.
- W przypadku nawrotu endometriozy podczas leczenia zaleca się jego przerwanie.
- Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą w okresie ciąży, w wywiadzie. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe podczas stosowania HTZ.
- Estrogeny mogą powodować retencję płynów zatem pacjentki z zaburzeniami pracy serca i nerek powinny być starannie monitorowane. Pacjentki z krańcową niewydolnością nerek powinny być starannie monitorowane, gdyż należy się spodziewać zwiększenia stężenia krążących substancji czynnych produktu.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej hormony tarczycy (ang. Thyroid Binding Globulin, TBG) prowadząc do zwiększenia stężenia całkowitej ilości krążących hormonów tarczycy (mierzonego jako stężenie jodu związanego z białkiem PBI), stężenia tyroksyny (oznaczane metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) oraz stężenia trójiodotyroniny (metodą radioimmunologiczną). Wychwyt T3 na żywicach jest zmniejszony, co odzwierciedla zwiększone stężenie globuliny wiążącej hormony tarczycy. Stężenia wolnych frakcji T4 i T3 pozostają niezmiennione. W niektórych przypadkach dochodzi do zwiększenia stężenia innych białek wiążących w surowicy, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. Sex Hormones Binding Globulin, SHBG), prowadząc do zwiększenia stężenia krążących kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenia wolnych i biologicznie czynnych hormonów pozostają niezmiennione. Stężenia innych białek osocza mogą się zwiększać (substratu angiotensynogenu/reniny, α -1-antytrypsyny, ceruloplazminy).

- U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywoływać albo nasilać jego objawy.
- Stosowanie HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją dane na temat większego ryzyka prawdopodobnego otępienia u kobiet rozpoczynających leczenie ciągłe, złożoną lub estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Informacje nt. jednocześnie przepisywanych leków powinny być konsultowane w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Gynodian Depot

Substancje zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszona skuteczność w wyniku indukcji enzymów), np.:

Metabolizm estrogenów i progestagenów może być nasilony poprzez jednoczesne zastosowanie leków, które pobudzają enzymy metabolizujące leki, szczególnie enzymy cytochromu P₄₅₀. Do grupy tej należą leki przeciwdrgawkowe (barbiturany, fenytoina, prymidon, karbamazepina) oraz leki przeciwniekcyjne (ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz), a także prawdopodobnie felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata i preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). .

Zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do osłabienia działania i zmian w profilu krwawień macicznych.

Indukcja enzymów może być obserwowana już po paru dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje zazwyczaj w ciągu paru tygodni. Może utrzymywać się przez ok. 4 tygodnie od zakończenia terapii.

Substancje o zmiennym wpływie na klirens hormonów płciowych:

W przypadku podawania równocześnie z HTZ kombinacji inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, włączając kombinacje z inhibitorami HCV, wiele z nich może zwiększać lub zmniejszać stężenia estrogenu w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

W związku z tym, wywiad lekarski powinien uwzględniać informacje na temat potencjalnych interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami przeciw HIV/ HCV oraz związane z tym zalecenia.

Substancje zmniejszające klirens hormonów płciowych (inhibitory enzymatyczne)

Silne i umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4, takie jak produkty lecznicze przeciwgrzybicze należące do grupy azoli (np. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, worykonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenia estrogenu w osoczu.

Inne formy interakcji

Testy laboratoryjne

Stosowanie sterydów płciowych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek (nośników) w osoczu, np. globuliny wiążącej hormony płciowe i frakcji lipidowych / lipidowo-proteinowych, oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie referencyjnym. Więcej informacji, patrz punkt 4.4 „Inne stany”.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Gynodian Depot nie jest wskazany w czasie ciąży. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Gynodian Depot okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy.

Kliniczne dane dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego wpływu prasteronu enantanu na płód.

Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nad przypadkową ekspozycją płodu na estrogeny + progestageny nie wskazują na możliwość działania teratogennego lub fetotoksycznego.

Karmienie piersią

Produkt Gynodian Depot jest niewskazany w czasie laktacji. Tylko niewielkie ilości hormonów płciowych mogą przenikać do mleka matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie stwierdzono wpływu produktu Gynodian Depot na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane, które mogą towarzyszyć HTZ zostały wymienione w punkcie 4.4.

Obserwowano następujące działania niepożądane, których częstość występowania określona jest jako rzadko (<1/1000): wysypka, nadwrażliwość, różne zaburzenia skórne (świąd, egzema, pokrzywka, reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia, utrata włosów, rumień guzowaty, trądzik).

Rzadko mogą również wystąpić: zwiększenie popędu płciowego, uczucie napięcia w piersiach, ból w piersiach lub ich powiększenie, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, obrzęk, krwawienie lub plamienie z macicy oraz objawy wirylizacji.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać albo nasilać jego objawy (patrz punkt 4.4).

Rak piersi

Wyniki licznych badań epidemiologicznych i jednego badania randomizowanego, kontrolowanego placebo (WHI) wskazują, że u kobiet, które stosują lub niedawno stosowały HTZ całkowite ryzyko raka piersi zwiększa się proporcjonalnie do długości okresu jej stosowania.

Dla estrogenowej HTZ, względne ryzyko (RR) oszacowane na podstawie ponownej analizy pierwotnych danych pochodzących z 51 badań epidemiologicznych (w których więcej niż 80% stanowiła estrogenowa terapia zastępcza) oraz badania epidemiologicznego Million Women Study (MWS) jest podobne i wynosi odpowiednio 1,35 (95%, CI 1,21 – 1,49) oraz 1,3 (95%, CI 1,21 – 1,4).

Dla złożonej HTZ (estrogen + progestagen), w kilku badaniach epidemiologicznych stwierdzono większe ryzyko wystąpienia raka piersi w porównaniu do leczenia z zastosowaniem wyłącznie estrogeny.

Z badania MWS wynika, że HTZ różnymi rodzajami produktów estrogenowo-progestagenowych wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia raka piersi ($RR = 2$, 95%, CI: 1,88 – 2,12) niż w przypadku stosowania jedynie estrogenów ($RR = 1,3$, 95%, CI: 1,21 – 1,4) albo podania tybolonu ($RR=1,45$; 95%, CI 1,25-1,68), w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały takich produktów.

W badaniu WHI ryzyko dla wszystkich użytkowników oszacowano na poziomie 1,24 (95%, CI 1.01 - 1.54) po 5,6 roku stosowania estrogenu i progestagenu w HTZ (CEE + MPA) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Bezwzględne ryzyko zachorowalności, obliczone na podstawie badania MWS i WHI jest przedstawione poniżej:

Według MWS ryzyko oszacowano, na podstawie znanej średniej częstości występowania raka piersi w krajach rozwiniętych:

- dla kobiet niestosujących HTZ, rak piersi może wystąpić u około 32 na 1000 kobiet, w wieku 50 - 64 lat.
- na 1000 kobiet aktualnie lub ostatnio stosujących HTZ, liczba dodatkowych zdarzeń w odpowiednim okresie wynosi
 - dla kobiet stosujących tylko estrogen
 - między 0 a 3 (najlepsza wartość oszacowana = 1,5) w przypadku 5 letniego okresu stosowania.
 - między 3 a 7 (najlepsza wartość oszacowana = 5) w przypadku 10 letniego okresu stosowania.
 - dla kobiet stosujących estrogen w skojarzeniu z progestagenem
 - między 5 a 7 (najlepsza wartość oszacowana = 6) w przypadku 5 letniego okresu stosowania.
 - między 18 a 20 (najlepsza wartość oszacowana = 19) w przypadku 10 letniego okresu stosowania.

Według badania WHI szacuje się, że po 5,6 roku trwania terapii, w grupie kobiet między 50 a 79 rokiem życia, w związku ze stosowaniem złożonej HTZ (CEE + MPA) doszłoby do wystąpienia 8 dodatkowych przypadków inwazyjnego raka piersi na 10 000 kobiet.

Zgodnie z danymi liczbowymi uzyskanymi w toku badań, szacuje się, że:

- dla 1000 kobiet w grupie placebo
 - doszłoby do rozpoznania około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi w okresie 5 lat.
- dla 1000 kobiet, które przyjmowały estrogen i progestagen podczas HTZ (CEE + MPA), liczbę dodatkowych zdarzeń szacuje się
 - między 0 a 9 (najlepsza wartość oszacowana = 4) na 5 lat okresu terapii.

Liczba dodatkowych przypadków zachorowalności na raka piersi u kobiet, które stosują HTZ jest zasadniczo podobna do tej u kobiet, które rozpoczynają HTZ, niezależnie od wieku, w którym się ją zaczyna (w przedziale wiekowym 45-65 lat) (patrz punkt 4.4).

Rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą, ryzyko rozrostu błony śluzowej trzonu macicy i raka endometrium zwiększa się wraz z długością trwania leczenia, jeśli stosuje się wyłącznie estrogen. Na podstawie badań epidemiologicznych najmniejszy wskaźnik ryzyka występuje w grupie kobiet, które nie stosują HTZ, gdzie w przedziale wieku 50 do 65 lat rak endometrium może wystąpić u około 5 na 1000 kobiet. W zależności od czasu trwania terapii i dawki estrogenu, ryzyko wystąpienia raka endometrium wśród kobiet stosujących tylko estrogen zwiększa się od 2 do 12 razy w porównaniu do kobiet nie stosujących takiego leczenia. Dołączenie progestagenu do terapii opartej wyłącznie o estrogen znacząco zmniejsza to zwiększone ryzyko.

Ryzyko wystąpienia raka piersi

- Wykazano, że u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową, przez ponad 5 lat, ryzyko zdiagnozowania raka piersi wzrasta 2-krotnie.
- U pacjentek stosujących wyłącznie terapię estrogenową ryzyko to wzrasta w znacznie mniejszym stopniu niż u tych pacjentek, które stosowały produkty estrogenowo-progestagenowe.
- Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania HTZ (patrz punkt 4.4).
- Poniżej przedstawiono wyniki największego randomizowanego badania kontrolowanego placebo (badanie WHI) oraz największego badania epidemiologicznego (MWS).

Badanie MWS – szacunkowe dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach stosowania

Wiek (lata)	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ*	Ryzyko względne & 95% CI #	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, stosujących HTZ (95% CI)
		Wyłącznie estrogenowa HTZ	
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
		Skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ	
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
* Na podstawie przeciętnej zapadalności w krajach rozwiniętych.			
# Całkowity stosunek ryzyka. Stosunek ryzyka nie jest stały, lecz zwiększy się wraz z czasem stosowania HTZ.			
Uwaga: W związku z tym, iż zapadalność jest różna w krajach Europy, liczba dodatkowych przypadków wystąpienia raka piersi będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Badanie US WHI - dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach stosowania

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Ryzyko względne & 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, stosujących HTZ (95% CI)
		Wyłącznie estrogenowa HTZ (CEE)	
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0) *
		Skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ (CEE + MPA)&	
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)
* Badanie WHI przeprowadzone u kobiet po histerektomii, które nie wykazało zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi.			
& Po zawężeniu analizy do danych pochodzących od kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka zachorowania w ciągu pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach stosowania HTZ ryzyko zachorowania było większe niż u kobiet nie stosujących HTZ.			

Ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

U kobiet z zachowaną macicą, nie stosujących HTZ, ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi około 5 na każde 1000 kobiet. U kobiet z zachowaną macicą, stosowanie wyłącznie

estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy (patrz punkt 4.4).

Na podstawie badań epidemiologicznych oszacowano, iż w zależności od czasu trwania terapii estrogenowej oraz dawki estrogeny, wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi od 5 do 55 dodatkowych przypadków, na każde 1000 kobiet, w wieku od 50 do 65 lat.

Dołączenie progestagenu do terapii estrogenowej, przynajmniej przez 12 dni cyklu, może zapobiec wzrostowi ryzyka. Według badania MWS, pięcioletnie stosowanie złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększyło ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy (RR – 1,0 (0,8-1,2)).

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania raka jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3 – 3 krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej (VTE), czyli zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie przypadków zakrzepicy najbardziej prawdopodobne jest w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia VTE po ponad 5-letnim stosowaniu

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Ryzyko względne (przedział ufności 95%)	Dodatkowe przypadki u 1000 kobiet stosujących HTZ
		Wyłącznie doustna estrogenowa HTZ*	
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
		Złożona, doustna estrogenowo-progestagenowa HTZ	
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

*Badanie przeprowadzone u kobiet po histerektomii.

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

U pacjentek w wieku powyżej 60 lat stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie podwyższone (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego

Stosowanie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ wiąże się z do 1,5 – krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie wzrasta podczas stosowania HTZ.

Ryzyko względne nie zależy od wieku ani od czasu trwania terapii, jednak, ponieważ ryzyko wyjściowe w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru * przy ponad 5-letnim stosowaniu

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Ryzyko względne & 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet stosujących HTZ
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nie rozróżniano udaru niedokrwinnego od udaru krwotocznego.

Inne działania niepożądane, zgłaszane w związku z leczeniem estrogenowo-progestagenowym:

- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, płamica naczyńniowa.
- Możliwa demencja u kobiet w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4),
- Estrogenozależny nowotwór łagodny i złośliwy, np. rak trzonu macicy,
- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, tj. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy, zatorowość płucna, występuje częściej u kobiet stosujących HTZ, niż u tych, które jej nie stosują. Więcej informacji w punkcie 4.3 i 4.4.
- Zawał mięśnia sercowego i udar mózgu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może powodować nudności, wymioty i krwawienie z odstawienia u niektórych kobiet. Nie ma specyficznego antidotum i należy stosować leczenie objawowe. Brak danych na temat przedawkowania prasteronu enantanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego; połączenia androgenów z żeńskimi hormonami płciowymi; połączenia androgenów i estrogenów; prasteron i estrogen, kod ATC: G03EA03.

Estradiolu walerianian

Substancja czynna - estradiolu walerianian to syntetyczny 17 β -estradiol, który jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim. Zastępuje zanikającą produkcję estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy.

Prasteron enantanu

Substancją czynną jest prasteron enantanu, prekursor dehydroepiandrosteron (DHEA) chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim DHEA.

Produkt Gynodian Depot usuwa typowe objawy spowodowane niedoborem hormonów żeńskich w okresie menopauzy, jak np. uderzenia gorąca i wzmożona potliwość, nastroje depresyjne. Działanie produktu rozpoczyna się już w kilka dni po wstrzyknięciu i utrzymuje się średnio przez 4 do 6 tygodni.

Działanie antygonadotropowe produktu (znacznie zwiększone wydalenie estrogenów i zmniejszone wydalenie gonadotropin do wartości występujących zwykle w fazie dojrzałości płciowej) utrzymuje się średnio przez 28 dni.

Układowe stosowanie estrogenów może zahamować rozwój zmian zanikowych skóry, związany z fizjologicznym procesem starzenia się. Zmiany zanikowe skóry i błon śluzowych, zwłaszcza w obrębie narządów płciowych, są częstym objawem występującym u kobiet w starszym wieku.

Wyniki badań klinicznych

Złagodzenie objawów niedoboru estrogenów oraz wpływ na krwawienia

- Produkt Gynodian Depot usuwa typowe objawy spowodowane niedoborem hormonów żeńskich w okresie menopauzy, jak np. uderzenia gorąca i wzmożona potliwość, nastroje depresyjne. Działanie produktu rozpoczyna się już w kilka dni po wstrzyknięciu i utrzymuje się średnio przez 4 do 6 tygodni.
- Działanie antygonadotropowe produktu (znacznie zwiększone wydalenie estrogenów i zmniejszone wydalenie gonadotropin do wartości występujących zwykle w fazie dojrzałości płciowej) utrzymuje się średnio przez 28 dni.
- Układowe stosowanie estrogenów może zahamować rozwój zmian zanikowych skóry, związany z fizjologicznym procesem starzenia się. Zmiany zanikowe skóry i błon śluzowych, zwłaszcza w obrębie narządów płciowych, są częstym objawem występującym u kobiet w starszym wieku.

Badania obserwacyjne oraz badanie WHI (Women's Health Initiative) nad skoniugowanymi estrogenami końskimi oraz octanem medroksyprogesteronu wskazują na zmniejszenie śmiertelności z powodu raka okrężnicy u kobiet po menopauzie stosujących HTZ. W badaniu WHI nad octanem medroksyprogesteronu stosowanym w monoterapii nie zaobserwowano takiej zależności. Nie wiadomo, czy te wyniki odnoszą się również do innych produktów stosowanych w HTZ.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Estradiolu walerianian

Wchłanianie

Po domięśniowym podaniu olejowego roztworu produktu typu depot, estradiolu walerianian wchłania się całkowicie lecz z opóźnieniem i maksymalne stężenie w osoczu osiąga pomiędzy 3-im a 5-tym dniem od podania.

Biodostępność estradiolu walerianianu po podaniu produktu Gynodian Depot jest całkowita. Ulega on również całkowitemu przekształceniu do substancji czynnej, jaką jest estradiol.

Dystrybucja

Badania z użyciem znakowanego estradiolu walerianianu wykazały, że w osoczu około 20% radioaktywnego związku znajduje się w postaci wolnej, 17% występuje jako glukuroniany, a 33% jest sprzęgnięte z kwasem siarkowym. Około 30% tych związków nie mogłoby ulec wydaleniu z fazą wodną, dlatego są prawdopodobnie metabolitami o dużej polarności. W osoczu, estradiol występuje głównie w postaci związanej z białkami osocza. Około 37% estradiolu związane jest z białkiem wiążącym hormony płciowe, a 61% z albuminami.

Metabolizm

Estradiolu walerianian jest szybko rozkładany przez esterazy obecne w wątrobie i krwi do estradiolu i kwasu walerianowego. W dalszej kolejności kwas walerianowy podlega β -oksydacji prowadzącej do powstania łańcuchów dwuwęglowych, które następnie są metabolizowane do dwutlenku węgla i wody.

Sam estradiol ulega wielostopniowej hydroksylacji. Metabolity estradiolu, jak również jego forma nie zmieniona ulegają sprzęganiu. Produktami pośrednimi metabolizmu estradiolu są estron i estriol. Mają one własną słabą aktywność estrogeną, jakkolwiek nie jest ona tak wyraźna, jak aktywność estradiolu.

Proporcje ilościowe tych trzech steroidów są podobne jak w warunkach fizjologicznych.

Eliminacja

Estradiol i jego metabolity wydane są głównie z moczem (90% z moczem, 10% z żółcią).

- Prasteronu enantan

Wchłanianie

Całkowite wchłanianie prasteronu enantanu z postaci depot następuje po 30 dniach po podaniu produktu Gynodian Depot.

Po wstrzyknięciu domięśniowym prasteronu enantanu w dawce 200 mg, maksymalne stężenie związku we krwi występuje po 1 do 4 dobach i wynosi 9 ng/ml. Stężenie to zmniejsza się w zależności od szybkości uwalniania z porcji depot i szybkości hydrolizy estru; okres półtrwania wynosi około 9 dób. Po około 18 dobach prasteron osiąga ponownie stężenie fizjologiczne. Efekt depot, rozumiany jako wykrywalne stężenie we krwi, występuje po około 18 dobach.

Biodostępność prasteronu enantanu z postaci depot po podaniu domięśniowym olejowego roztworu produktu jest całkowita. Prasteronu enantan ulega również całkowitej przemianie do prasteronu (dehydroepiandrosteronu).

Metabolizm

Prasteronu enantan jest całkowicie hydrolizowany do prasteronu i kwasu enantowego. Prasteron posiada takie same właściwości jak endogenne dehydroepiandrosteron. Działa obwodowo i jest pośrednim produktem metabolizmu; ulega szybkim przemianom do innych związków. Po podaniu dożylnym okres półtrwania prasteronu w fazie eliminacji z osocza wynosi około 44 minuty.

Eliminacja

Tylko niewielka ilość niezmetylizowanego prasteronu ulega sprzęganiu i w tej postaci jest wydalana z moczem. Większość prasteronu jest metabolizowana, a powstałe metabolity po koniugacji wydane są głównie z moczem. 99% wszystkich metabolitów wydanych z moczem stanowią formy sprzężone, rozpuszczalne w wodzie.

Około 91% podanej dawki wydala się z moczem (94%) i kałem (6%) w ciągu 30 dni. Okres półtrwania metabolitów w fazie eliminacji wynosi 3,6 doby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przy toksykologicznej ocenie ryzyka wiążącego się z przyjmowaniem produktu Gynodian Depot, oprócz wyników badań prowadzonych dla poszczególnych substancji czynnych - estradiolu walerianianu i prasteronu enantanu, wzięto również pod uwagę wyniki badań 17 β -estradiolu, istotnego, farmakologicznie czynnego metabolitu estradiolu walerianianu.

Badania tolerancji układowej, prowadzone po wielokrotnym podaniu produktu u zwierząt, nie wykazały reakcji nietolerancji, które mogłyby być przeciwwskazaniem do stosowania produktu w dawce leczniczej u ludzi. Badania dotyczące oceny działania nowotworowego przeprowadzono na zwierzętach tylko dla estradiolu walerianianu. Uzyskane wyniki nie wskazują, że związek podawany pacjentom w dawkach leczniczych może wykazywać działanie nowotworowe. Nie prowadzono osobnych badań dla produktu Gynodian Depot, ponieważ obie substancje czynne są estrami endogennych steroidów i stają się aktywne dopiero po hydrolizie estrów. Stosowanie produktu Gynodian Depot u zdrowych kobiet prowadzi do zwiększenia stężenia endogennego hormonu w surowicy. Jakkolwiek celem leczenia jest uzupełnienie występującego w małej ilości hormonu, jego stężenie nie przekroczy wartości fizjologicznej. Mimo to należy brać pod uwagę fakt, że steroidy płciowe mogą przyczyniać się do wzrostu pewnych hormonalnie zależnych tkanek i nowotworów.

Nie prowadzono badań toksykologicznych, oceniających wpływ produktu Gynodian Depot na przebieg procesu reprodukcji. Lek, przyjmowany według zaleceń lekarza, nie powoduje nie fizjologicznego zwiększenia stężenia endogennego hormonu. Nie należy spodziewać się teratogennego działania produktu nawet po niezamierzonym podaniu go pacjentkom w ciąży. Jednak przed podjęciem leczenia produktem Gynodian Depot należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Badania *in vitro* wykonane z użyciem 17 β -estradiolu nie wykazały mutagennego działania tego metabolitu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzylu benzoesan
Olej rycynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ampułkostrzykawka po 1 ml
3 ampułkostrzykawki po 1 ml

Ampułkostrzykawki z bezbarwnego szkła z tłoczkiem z szarego kauczuku bromobutyłowego i zatyczką z szarego kauczuku butadieno-styrenowego, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt należy ocenić pod kątem obecności cząstek przed podaniem. Tylko przezroczysty roztwór powinien być stosowany.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3718

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11/08/1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10/08/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO