

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.

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.

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 stanu przednowotworowego lub nowotworów zależnych od wpływu hormonów płciowych,
- nowotwory wątroby w wywiadzie (łagodne lub złośliwe),
- krwawienie z dróg rodnych o nieznanej etiologii,
- wcześniejsza samoistna lub obecnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna),
- czynne lub stwierdzone w wywiadzie zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (zawał serca, dusznica bolesna, udar mózgu),
- zwiększone ryzyko zakrzepicy żył lub tętnic
- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie do czasu, gdy wyniki prób wątrobowych nie powrócą do normy,
- zbyt duże stężenie triglicerydów we krwi,
- porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badania lekarskie i (lub) konsultacje

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. 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 lub endometrioza,
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie lub czynniki ryzyka takich zaburzeń,
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów zależnych od hormonów płciowych, np. rak piersi u krewnej pierwszego stopnia,
- nadciśnienie tętnicze,
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby),
- cukrzyca z lub bez zmian naczyniowych,
- kamica żółciowa,
- migrena lub (silny) ból głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- rozrost endometrium stwierdzony w wywiadzie (patrz poniżej),
- padaczka,
- astma,
- otoskleroza,
- 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 miesięczne 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.

- 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. Istotne jest, aby u pacjentek z zachowaną macicą w okresie stosowania terapii estrogenowej, jednocześnie podawać progestagen przez przynajmniej 12 dni 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

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym Women's Health Initiative Study (dalej nazywanym badaniem WHI) i w badaniach epidemiologicznych, w tym w Million Women Study (MWS), u kobiet, które w ramach hormonalnej terapii zastępczej przyjmowały przez szereg lat estrogeny, estrogen z progestagenem lub tybolon, stwierdzono zwiększone ryzyko raka piersi (patrz punkt 4.8). Obserwacja ta może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania, wpływu stymulującego wzrost na istniejące wcześniej guzy, bądź z połączenia obu tych czynników.

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.

W badaniu MWS względne ryzyko raka piersi podczas stosowania hormonalnej terapii zastępczej skoniugowanymi estrogenami końskimi lub estradiolem było większe, gdy do leczenia został dodany

progestagen, niezależnie od rodzaju progestagenu i schematu dawkowania hormonalnej terapii zastępczej (ciągłego lub sekwencyjnego podawania progestagenu). Nie stwierdzono różnic pomiędzy różnymi drogami podania pod względem ryzyka.

W badaniu WHI stosowanie ciągłej złożonej HTZ ze skoniugowanymi estrogenami końskimi i octanem medroksyprogesteronu wiązało się z nieco większymi rozmiarami raków piersi i częstszymi ich przerzutami do miejscowych węzłów chłonnych niż u kobiet stosujących placebo.

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

- Rak jajnika

Niektóre badania epidemiologiczne wskazują, że długoterminowe (5-10 lat) stosowanie wyłącznie estrogenów w HTZ u pacjentek z usuniętą macicą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu jajnika. Nie dowiedziono, że długoterminowe stosowanie złożonej HTZ może przyczyniać się do wystąpienia innego ryzyka w porównaniu z produktami zawierającymi jedynie estrogeny.

- 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)

Hormonalna terapia zastępcza jest związana ze zwiększonym ryzykiem względnym wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej).

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym i w badaniach epidemiologicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka tej choroby od dwóch do trzech razy u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które jej nie stosują.

Szacuje się, że u 1000 kobiet niestosujących hormonalnej terapii zastępczej w okresie 5 lat występuje około 3 przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w grupie wiekowej od 50 do 59 lat i 8 przypadków w grupie wiekowej od 60 do 69 lat.

Według tych szacunków, wśród 1000 zdrowych kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat występuje dodatkowo od 2 do 6 (najlepsza wartość oszacowana = 4) przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w grupie wiekowej od 50 do 59 lat i od 5 do 15 przypadków (najlepsza wartość oszacowana = 9) w grupie wiekowej od 60 do 69 lat. Wystąpienie tego typu zaburzeń jest bardziej prawdopodobne w 1. roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej niż w późniejszym okresie.

Do powszechnie uznanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą:

- dodatni wywiad osobniczy lub rodzinny
- otyłość znacznego stopnia ($WMC > 30 \text{ kg/m}^2$)
- toczeń rumieniowaty układowy (SLE).

Nie uzgodniono potencjalnej roli żyłaków w rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.

Na zwiększone ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych narażone są pacjentki z tego typu zaburzeniami w wywiadzie lub ze stwierdzoną trombofilią. Hormonalna terapia zastępcza może to ryzyko dodatkowo zwiększyć. U pacjentek z dodatnim wywiadem osobniczym lub rodzinnym w kierunku zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub nawracającymi poronieniami samoistnymi w wywiadzie należy wykluczyć predyspozycję do trombofilii. Do chwili takiego wykluczenia lub do chwili rozpoczęcia leczenia lekami przeciwzakrzepowymi hormonalna terapia zastępcza jest

przeciwwskazana. U kobiet, które są już leczone lekami przeciwzakrzepowymi, należy starannie rozważyć stosunek korzyści z hormonalnej terapii zastępczej do związanego z nią ryzyka.

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej może być w sposób przemijający zwiększone podczas długotrwałego unieruchomienia, po ciężkim urazie lub po rozległej operacji. Podobnie jak u wszystkich pacjentów po operacjach, u pacjentek poddawanych hormonalnej terapii zastępczej należy ściśle przestrzegać zaleceń profilaktycznych służących zapobieżeniu rozwojowi żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacji. W przypadkach gdy po planowanej operacji, zwłaszcza brzusznej lub ortopedycznej dotyczącej kończyn dolnych, należy się liczyć z dłuższym unieruchomieniem, należy rozważyć, czy możliwe jest tymczasowe przerwanie hormonalnej terapii zastępczej 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Leczenie to można wznowić dopiero wówczas, gdy kobieta zostanie ponownie w pełni „uruchomiona”.

W przypadku gdyby żylna choroba zakrzepowo-zatorowa rozwinęła się po rozpoczęciu hormonalnej terapii zastępczej, lek należy odstawić. Pacjentki należy poinformować, że jeżeli stwierdzą u siebie objawy zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (w szczególności bolesny obrzęk nogi, nagły ból w klatce piersiowej, duszność), powinny natychmiast zgłosić się do lekarza.

- Choroba wieńcowa

Randomizowane kontrolowane badania nie dowiodły, by stosowanie w terapii ciągłej złożonej skoniugowanych estrogenów i medroksyprogesteronu octanu wywierało korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Dwa badania kliniczne dotyczące tego skojarzenia wykazały możliwe zwiększone ryzyko choroby wieńcowej w pierwszym roku zastosowania i brak korzystnych wpływów w późniejszym czasie. W przypadku innych produktów stosowanych w HTZ dotychczas brak jest długoterminowych randomizowanych kontrolowanych badań dotyczących zapadalności na choroby naczyniowo-sercowe lub śmiertelności. Dlatego nie jest wiadomo, czy spostrzeżenia tego rodzaju dotyczą innych produktów stosowanych w HTZ.

- Udar mózgu

Randomizowane badanie kliniczne wykazało dodatkowo zwiększone ryzyko udaru mózgu u zdrowych pacjentek w czasie ciągłej złożonej HTZ skoniugowanymi estrogenami i octanem medroksyprogesteronu. Szacuje się, że u kobiet nie poddawanych HTZ liczba przypadków wystąpienia udaru mózgu w ciągu 5 lat wynosi 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i 11 na 1000 w przypadku kobiet w wieku 60-69 lat. Ocenia się, że wśród kobiet stosujących skoniugowane estrogeny i octan medroksyprogesteronu przez 5 lat liczba dodatkowych przypadków będzie pomiędzy 0 a 3 (najlepsze oszacowanie 1) na 1000 osób w wieku 50-59 oraz 1 do 9 (najlepsze oszacowanie 4) na 1000 pacjentek w wieku 60-69 lat.

Nie wiadomo czy zwiększone ryzyko zapadalności dotyczy także innych produktów HTZ.

- 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).
- Niezbyt nasilone zaburzenia czynności wątroby, w tym hiperbilirubinemia, na przykład w przebiegu zespołu Dubin-Johnsona lub zespołu Rotor, wymagają uważnego monitorowania – w tych przypadkach należy okresowo wykonywać badania kontrolne wątroby. W przypadku pogorszenia markerów czynności wątroby należy przerwać stosowanie HTZ.
- Kobiety z umiarkowanie zwiększonym stężeniem triglicerydów wymagają szczególnego nadzoru. Stosowanie HTZ u tych kobiet może być związane z dalszym zwiększeniem stężenia triglicerydów, co przekłada się na zwiększone ryzyko ostrego zapalenia trzustki.

- 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 niezmienione. 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 niezmienione. Stężenia innych białek osocza mogą się zwiększać (substratu angiotensynogenu/reniny, α -1-antytrypsyny, ceruloplazminy).
- U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać albo nasilać jego objawy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z produktami leczniczymi

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 przeciwpadaczkowe (fenobarbital, karbamazepina, fenytoina) oraz leki przeciwbakteryjne (ryfampicyna, ryfabutyna) i przeciwwirusowe (newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, mimo że są silnymi inhibitorami, dla kontrastu odznaczają się właściwościami pobudzającymi podczas jednoczesnego stosowania z hormonami steroidowymi. Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą pobudzać metabolizm estrogenów i progestagenów.

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

Zapotrzebowanie na doustne leki przeciwcukrzycowe i insulinę może ulec zmianie w wyniku zmiany tolerancji glukozy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Gynodian Depot w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane. W przypadku kiedy kobieta w trakcie kuracji HTZ zajdzie w ciążę, należy natychmiast przerwać terapię.

Tylko niewielka ilość estradiolu i jego metabolitów przenika do mleka matki.

Dotychczas nie wiadomo, czy do mleka matki przenika również prasteronu enantan.

4.7 Wpływ 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 estrogenu.

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 kobietolat.

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.

Inne działania niepożądane, związane z zastosowaniem estrogenów/progestagenów:

- estrogenozależny nowotwór łagodny i złośliwy, np. rak trzonu macicy.
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, t. j. 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
- choroby pęcherzyka żółciowego
- choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa
- prawdopodobna demencja.

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

ul. Żąbkowska 41

03-736 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

4.9 Przedawkowanie

Badania toksyczności ostrej przeprowadzone dla poszczególnych składników produktu tj. estradiolu walerianianu i prasteronu enantanu oraz dla ich skojarzenia, nie wykazały ryzyka wystąpienia działań niepożądanych nawet w przypadku niezamierzonego przyjęcia wielokrotności dawki leczniczej.

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.

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.

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 wydalone 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 niezmetabolizowanego prasteronu ulega sprzęganiu i w tej postaci jest wydalana z moczem. Większość prasteronu jest metabolizowana, a powstałe metabolity po koniugacji wydalone 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 teratogenicznego 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

Benzyłu 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 i zatyczką z szarego kauczuku halo-butyloizoprenowego, w tekturowym pudełku.

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

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3718

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

11.08.1996 r.

10.08.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**