

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gynodian Depot 4 mg/200 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml zdravila Gynodian Depot vsebuje 4 mg estradiolvalerata in 200 mg prasteronenantata v oljni raztopini.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje
bistra raztopina, brez delcev

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tipični simptomi pomanjkanja ženskih hormonov v klimakteriju ali po kirurški odstranitvi jajčnikov (npr. vročinski oblivi, napadi znojenja, motnje spanja, depresivno razpoloženje, razdražljivost, glavobol, omotičnost).

Zdravilo Gynodian Depot ugodno deluje na vzdražljiv sečni mehur (neredek pojav v klimakteriju), znake kožne in sluznične involucije (posebno v področju spolovil), ki je normalna starostna sprememba, in na težave zaradi osteoporoze.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kako začeti uporabljati zdravilo Gynodian depot

Pri postmenopavzalnih in/ali histerektomiranih bolnicah se zdravljenje lahko začne kadarkoli.

Zamenjava z drugega hormonskega nadomestnega zdravljenja (ciklično, sekvenčno ali kontinuirano kombinirano zdravljenje)

Ženske ki prehajajo z drugega hormonskega nadomestnega zdravljenja morajo zaključiti trenutni cikel zdravljenja, preden začnejo zdravljenje z zdravilom Gynodian Depot.

Odmerjanje

Običajni odmerek je 1 ml zdravila Gynodian Depot intramuskularno vsake 4 tedne. Če olajšanje simptomov traja dlje, se lahko presledke med injicijami ustrezno podaljša.

Uporaba

Kot vse oljne raztopine je treba tudi zdravilo Gynodian Depot injicirati intramuskularno. Izkušnje kažejo, da je takojšnih reakcij na oljne raztopine (siljenja na kašelj, napadov kašlja in tudi dihalne stiske), ki se pojavljajo ob injiciranju ali takoj po njem, manj, če je zdravilo injicirano zelo počasi.

Kombinirani režim zdravljenja

Pri ženskah z intaktno maternico se progesteron običajno dodaja sekvenčno, **12 – 14 dni** v vsakem 28 dnevnem ciklusu.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnic

Otroci in mladostnice

Zdravilo Gynodian Depot ni indicirano za uporabo pri otrocih in mladostnicah.

Starejše bolnice

Ni podatkov, ki bi kazali na potrebo po prilagajanju odmerka pri starejših bolnicah. Glede uporabe pri ženskah starih 65 let in več (glejte poglavje 4.4).

Bolnice z jetrno okvaro

Zdravilo Gynodian Depot niso posebej preskušali pri bolnicah z jetrno okvaro. Podatki, ki so na voljo ne kažejo na potrebo po prilagajanju odmerka pri teh bolnicah.

Bolnice z ledvično okvaro

Zdravilo Gynodian Depot niso posebej preskušali pri bolnicah z ledvično okvaro. Podatki, ki so na voljo ne kažejo na potrebo po prilagajanju odmerka pri teh bolnicah.

Način uporabe

raztopina za intramuskularno injiciranje

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov
- nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- predmaligna stanja ali rakave bolezni odvisne od spolnih hormonov ali sum nanje
- rak dojke ali sum nanj
- jetrni tumorji ali v anamnezi (benigni ali maligni)
- huda jetrna bolezen
- huda hipertrigliceridemija
- akutna arterijska tromboembolija (npr. miokardni infarkt, možganska kap)
- aktivna globoka venska tromboza, tromboembolične motnje ali dokumentirana anamneza takšnih stanj.
- veliko tveganje za vensko ali arterijsko trombozo

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja je treba pri oceni koristi in tveganja zdravljenja za posamezno bolnico upoštevati vsa stanja/dejavnike tveganja, ki so omenjeni spodaj.

Med zdravljenjem z zdravilom Gynodian Depot, **se je treba izogibati kakršnim koli dodatnim injekcijam**, če obstajajo kontraindikacije ali katero od naslednjih stanj:

- migrena ali pogosti in nenavadno hudi glavoboli, ki se pojavijo prvič ali drugi simptomi, ki bi lahko bili opozorilni znaki za zaporo možganskega žilja
- ponavljajoča holestatska zlatenica ali holestatični pruritus, ki se je prvič pojavil med nosečnostjo ali med predhodno uporabo spolnih steroidov
- simptomi trombotičnih dogodkov ali sum nanje

Če se dogodek pojavi na novo ali se naslednja stanja ali dejavniki tveganja poslabšajo, je treba ponovno oceniti razmerje koristi in tveganja za posamezno bolnico. Pri tem je treba upoštevati možnost, da bo zdravljenje potrebno prekiniti.

Poročali so o naslednjih stanjih, ki so se pojavila oz. poslabšala med uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja. Čeprav povezava s hormonskim nadomestnim zdravljenjem ni dokazana, je treba ženske s temi stanji, ki so na hormonskem nadomestnem zdravljenju skrbno spremljati.

- sladkorna bolezen
- visok krvni tlak
- otoskleroza
- epilepsija
- porfirija
- horea minor
- benigne bolezni dojk
- astma
- migrena
- sistemski lupus eritematosus

Če se pri perimenopavzni, še posebej pa pri pomenopavzni ženski med zdravljenjem pojavi nepričakovana krvavitev, je treba ugotoviti vzrok krvavitve.

V času zdravljenja bolnice ne smejo zanositi. Bolnice, ki imajo še mesečne krvavitve, naj v času zdravljenja uporabljajo nehormonske kontracepcijske metode.

Če v času zdravljenja izostane pričakovana mesečna krvavitev, je treba kljub zaščiti pomisliti na nosečnost. V tem primeru je treba zdravljenja prekiniti in ugotoviti vzrok za izostanek krvavitve.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Gynodian Depot poveča rast dlak po obrazu in nogah ali če se spremeni glas, je malo verjetno, da je to vzročno povezano z zdravilom. Izkušnje kažejo, da se taki znaki virilizacije v klimakteriju pojavijo tudi spontano. Kljub temu je treba med zdravljenjem še posebej pozorno spremljati ženske, ki so poklicno odvisne od svojega glasu (govorjenje, petje).

Pri prvih znakih spremembe glasu (hitro utrujanje glasu, hrapavost in hripavost) je priporočljivo prenehanje zdravljenja, ker v posameznih primerih nepopravljivega znižanja glasu ni mogoče ugotoviti, ali je šlo za spontano virilizacijo ali posledico zdravljenja.

Pri ženskah, ki imajo kombinacijo dejavnikov tveganja ali kažejo na hujšo obliko posameznega dejavnika tveganja, je treba upoštevati možnost za povečano sinergistično tveganje za trombozo. To povečano tveganje je lahko večje kot le preprosto kumulativno tveganje dejavnikov. Hormonsko nadomestno zdravljenje se ne sme predpisati, kadar je razmerje koristi in tveganja negativno.

- venska trombembolija

V randomiziranih nadzorovanih in epidemioloških študijah so ugotovili, da je lahko hormonsko nadomestno zdravljenje povezano z večjim relativnim tveganjem za pojav venske tromboembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Zato je treba pred uvedbo HNZ pri ženskah s kakšnim od dejavnikov tveganja za VTE skrbno pretehtati nevarnosti in koristi in se z njo posvetovati.

Med splošno znanimi dejavniki tveganja za VTE so pozitivna osebna anamneza, družinska anamneza (pojav VTE pri sorojencu ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti je lahko znak dednega nagnjenja) in huda debelost. Tveganje za VTE se povečuje tudi s starostjo. O morebitni vlogi varikoznih ven pri nastanku VTE ni enotnega mnenja.

Tveganje za VTE se lahko prehodno poveča zaradi dolgotrajne imobilizacije, večje načrtovane ali potravmatske operacije oz. hujše poškodbe. Glede na okoliščine in trajanje imobilizacije je treba razmisliti o začasnem prenehanju HNZ.

- arterijska tromboembolija

Izsledki dveh velikih kliničnih preskušanj neprekinjene uporabe konjugiranih estrogenov v kombinaciji z medroksiprogesteron acetatom (MPA) so pokazali možno povečano tveganje za koronarne bolezni srca v prvem letu uporabe, pozneje pa bilo nobene koristi. V velikem kliničnem preskušanju, v katerem so bili uporabljeni le konjugirani estrogeni, so ugotovili, da se lahko zmanjša pojavnost koronarne bolezni srca (KBS) pri ženskah starih od 50 do 59 let, vendar pa ni nobene splošne koristi za vso populacijo vključeno v preskušanje. V dveh velikih kliničnih študijah, v katerih so uporabili samo konjugirane estrogene ali kombinacijo estrogenov in MPA so sekundarno ugotovili 30 do 40 % povečanje tveganja za možgansko kap. Ni znano ali ti izsledki veljajo tudi za druga zdravila za HNZ ali neperoralno uporabo.

- bolezni žolčnika

Znano je, da estrogeni povečajo nastajanje žolčnih kamnov. Pri nekaterih ženskah se med zdravljenjem z estrogeni pogosteje pojavljajo bolezni žolčnika.

- demenca

Omejeni podatki iz kliničnih študij z zdravili, ki vsebujejo kombinirane konjugirane estrogene, kažejo da hormonsko zdravljenje lahko poveča tveganje za verjetno demenco pri ženskah, ki so začele zdravljenje pri 65 letu starosti ali kasneje. Glede na ostale študije se tveganje lahko zmanjša, če se zdravljenje uvede v zgodnji menopavzi. Ni znano ali ti izsledki veljajo tudi za druga zdravila za HNZ.

Tumorji

- rak dojke

V kliničnih študijah in postmarketinških spremljanjih so ugotovili večje tveganje za raka dojke pri ženskah, ki so HNZ uporabljale več let. To je morda posledica zgodnejšega odkritja bolezni, spodbujanja rasti že obstoječih tumorjev ali kombinacije obojega.

V več kot 50 epidemioloških študijah je bila ocena celotnega sorazmernega tveganja za raka dojke v večini študij med 1 in 2.

Tveganje se povečuje sorazmerno s trajanjem zdravljenja in se lahko zmanjša ali pa nanj ne vpliva, če se uporablja zdravila, ki vsebujejo samo estrogen.

V dveh velikih randomiziranih preskušanjih uporabe konjugiranih estrogenov samih ali v kombinaciji z MPA je ocena tveganje 0,77 (95% IZ: 0,59 do 1,01) ali 1,24 (95% IZ: 1,01 do 1,54) po 6 letih uporabe HNZ. Ni znano ali večje tveganje velja tudi za ostala zdravila za HNZ.

Podobno povečano število primerov odkritega raka dojke je opazno npr. pri pozni naravni menopavzi, pitju alkohola ali debelosti.

V nekaj letih po koncu uporabe HNZ dodatno povečano tveganje izgine.

HNZ povečuje gostoto dojk na mamografskih posnetkih. To lahko v nekaterih primerih neugodno vpliva na radiološke preiskave za odkrivanje raka dojke.

- rak endometrija

Dolgotrajna uporaba estrogenov brez dodatka progestagena pri ženskah z intaktno maternico povečuje tveganje za hiperplazijo endometrija in s tem za karcinom endometrija. Zdravilo Gynodian Depot nima progestagenskega delovanja, zato je treba za preprečitev tveganja določen čas v vsakem ciklusu zdravljenja uporabiti dodatni ustrezní odmerek progestagena.

- rak jajčnikov

V eni epidemiološki študiji so poročali, da se rak jajčnikov pojavi nekoliko pogosteje pri ženskah, ki so dolgotrajno (več kot 10 let) uporabljale estrogensko nadomestno zdravljenje medtem, ko v metaanalizi 15 študij niso odkrili povečanega tveganja pri ženskah, ki so uporabljale estrogensko nadomestno zdravljenje. Vpliv estrogenskega nadomestnega zdravljenja na raka jajčnikov zato ni znan.

- jetrni tumorji

Redko so po uporabi hormonskih snovi kot npr. tistih ki jih vsebujejo zdravila za hormonsko nadomestno zdravljenje opazili benigne in še redkeje maligne jetrne tumorje. V posameznih primerih so ti tumorji privedli do smrtno nevarnih krvavitev v trebušno votlino.

Če se pojavijo hude težave v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba pri diferencialni diagnozi upoštevati tudi možnost jetrnega tumorja.

- druga stanja

Pri bolnikih s prolaktinomom je potrebno natančno zdravniško spremljanje (tudi periodične meritve vrednosti prolaktina).

Pri blagih motnjah delovanja jeter, tudi hiperbilirubinemiji kot je Dubin-Johnson sindrom ali Rotorjev sindrom, je potreben skrben nadzor. Delovanje jeter je treba redno nadzorovati. V primeru motenj jetrnega delovanja, je treba s HNZ prenehati.

Ženske z zmerno hipertrigliceridemijo je treba skrbno nadzorovati. Hormonsko nadomestno zdravljenje pri teh ženskah je lahko povezano z nadaljnim povečanjem vrednosti trigliceridov, kar lahko povzroči tveganje za akutni pankreatitis.

Zaradi učinka estrogenov se lahko zvečajo fibromi v maternici (miomi). Če se to pojavi, je treba z zdravljenjem prenehati.

Če se med zdravljenjem ponovno pojavi endometrioza, je priporočljivo da se z zdravljenjem preneha.

Občasno se lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečnosti kloazme. Ženske, nagnjene h kloazmi, bi se morale med HNZ izogibati izpostavljanju soncu ali ultravijoličnemu sevanju.

Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni inducirajo ali poslabšajo simptome angioedema.

Ob prvem pojavu migrene ali pogostih in nenavadno hudih glavobolih, ali če se pojavijo drugi simptomi, ki so lahko opozorilni znaki zapore možganskega ožilja, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Med HNZ so poročali o pojavu ali poslabšanju naslednjih bolezni: epilepsije, benigne bolezni dojke, astme, migrene, porfirije, otoskleroze, sistemskega eritematoznega lupusa in horee minor. Čeprav dokazi o povezanosti s HNZ niso dokončni, je treba skrbno spremljati ženske, ki se zdravijo s HNZ in imajo katero od navedenih bolezni.

Zdravniški pregled/posvet

Pred začetkom uporabe ali ponovne uporabe HNZ, se mora zdravnik seznaniti z osebno zdravstveno anamnezo ženske in opraviti klinični pregled, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pregled je treba redno ponavljati. Pogostnost in vrsto pregledov je treba določiti glede na uveljavljene smernice ter jih prilagoditi posameznici; praviloma naj bi obsegali ginekološki pregled (vključno z rutinsko cervikalno citologijo), pregled trebuha, dojke in merjenje krvnega tlaka.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravili, ki inducirajo jetrne encime (npr. različnimi antikonvulzivi in protimikrobnimi zdravili), se lahko poveča očistek spolnih hormonov in tako zmanjša klinična učinkovitost. Ugotovljeno je, da imajo takšen indukcijski vpliv na jetrne encime hidantoini, barbiturati, primidon, karbamazepin in rifampicin, domnevno pa tudi okskarbazepin, topiramam, felbamam in grizeofulvin. Največja indukcija encimov je praviloma opazna šele po 2 do 3 tednih in lahko traja vsaj še 4 tedne po prenehanju zdravljenja.

V redkih primerih so zmanjšano koncentracijo estradiola opazili med sočasno uporabo nekaterih antibiotikov (npr. penicilinov in tetraciklina).

Učinkovine, ki se v veliki meri konjugirajo (npr. paracetamol), lahko s kompetitivno inhibicijo konjugacijskega sistema med absorpcijo povečajo biološko uporabnost estradiola.

V posameznih primerih se lahko spremeni potreba po peroralnih antidiabetikih ali insulinu zaradi vpliva na toleranco za glukozo.

Presnova estrogenov in prasterona se lahko poveča pri sočasni uporabi učinkovin, ki inducirajo encime za presnovo zdravil, predvsem encime citokroma P450, kot so npr. antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in protimikrobna zdravila (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Čeprav sta ritonavir in nelfinavir znana kot močna zaviralca, pa med sočasnim jemanjem s steroidnimi hormoni delujeta nasprotno – vplivata indukcijsko. Zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko sprožijo presnovo teh hormonov.

Klinično se lahko zaradi povečane presnove estrogenov zmanjša njihov učinek in vpliv na krvavitve iz maternice.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Gynodian Depot je kontraindicirana med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Majhna količina estradiola in njegovih presnovkov se lahko izloči v materino mleko.

Podatkov o izločanju prasteronenantata (DHEA-enantata) v materino mleko ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij glede vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Učinka na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso opazili pri uporabnicah zdravila Gynodian Depot.

4.8 Neželeni učinki

Resni neželeni učinki, ki so jih ugotavljali pri uporabnicah različnih zdravil za hormonsko nadomestno zdravljenje, so navedeni v poglavju 4.4.

Navedena so poimenovanja po klasifikaciji MedDRA za opis določenih reakcij, njihovih sinonimov in sorodnih stanj.

Neželeni učinki (ki jih ocenjujejo kot vsaj potencialno vzročno povezane) temeljijo na kliničnih izkušnjah, podatkih iz obdobja trženja, na izkušnjah s peroralnimi zdravili za HNZ, ki vsebujejo samo estrogene oziroma z zdravilom Gynodian Depot (npr. literatura).

Navedba pogostnosti neželenih učinkov po MedDRA:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$

Zelo redki: $< 1/10.000$

Neznana: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Organski sistem	Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	povečanje ali zmanjšanje telesne mase
Psihiatrične motnje	povečanje libida
Bolezni kože in podkožja	izpuščaji, pruritis, ekcem, urtikarija, izpadanje las, nodozni eritem, akne
Motnje reprodukcije in dojk	boleče, občutljive ali povečane dojke, krvavitev iz maternice, krvavi madeži, znaki virilizacije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem, kožne spremembe na mestu injiciranja

Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogene inducirajo ali poslabšajo simptome angioedema (glejte poglavje 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

4.9 Preveliko odmerjanje

Študije akutne toksičnosti posameznih učinkovin - estradiolvalerata in prasteronenantata (DHEA enantat), pa tudi kombinacije teh dveh učinkovin so pokazale, da toksičnih učinkov ni pričakovati niti ob nenamerni uporabi odmerkov, ki so nekajkrat večji kot je terapevtski odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: androgeni in estrogeni, oznaka ATC: G03EA03

- **Estradiolvalerat**

Estradiolvalerat je predzdravilo za nastanek estradiola. Estradiol je najmočnejši od vseh fizioloških estrogenov in ima največjo afiniteto za estrogenske receptorje.

Estradiol učinkovito blaži klimakterične simptome, npr. vročinske oblike, znojenje in motnje spanja. Izboljša tudi urogenitalne težave, povezane z atrofičnimi spremembami. Pri ženskah po menopavzi estradiol preprečuje osteoporozo.

- **Prasteronenantat**

Prasteronenantat se počasi sprošča iz injiciranega depoja in povsem hidrolizira v fiziološki steroid dehidroepiandrosteron (DHEA) in enantično kislino. DHEA se lahko spremeni v androgenske (androstendion, androstendiol, testosteron) in estrogenske (estron, estradiol) steroide. Farmakološke lastnosti eksogeno uporabljenega DHEA so podobne lastnostim endogenega hormona. Tako so številni učinki DHEA pri živalih in človeku posledica nastajanja androgenskih in estrogenskih presnovkov.

DHEA deluje kot nevrosteroid in deluje na GABA- in sigma-receptorje. V osrednjem živčevju so tudi receptorji, preko katerih lahko androgenski presnovki DHEA povzročijo psihotropne učinke. Ženskam z adrenalno insuficienco in starejšim ženskam z nizko ravni endogenega DHEA nadomeščanje DHEA izboljša počutje in spolnost. Ugotovljeno je, da DHEA izboljša distimijo srednjih let. Uporaba DHEA lahko zaradi pretvorbe v androgene in estrogene vpliva na libido in razpoloženje.

Učinek zdravila Gynodian Depot na posledice pomanjkanja ženskih hormonov v klimakteriju (npr. vročinske oblike, napade znojenja in depresivnega razpoloženja) se pokaže v nekaj dneh po injiciranju, nato pa v povprečju traja 4 do 6 tednov. V široki uporabi se je posebej pokazal ugoden učinek na duševno počutje ženske.

Antigonadotropni učinek (opazno povečanje estrogenov v seču in manjše izločanje gonadotropinov do vrednosti, ki so običajne za fazo spolnega zorenja) traja v povprečju 28 dni.

Sistemsko zdravljenje z estrogeni lahko upočasni fiziološko staranje kože. Med znaki staranja so tudi atrofične spremembe spolovil, ki so pogosta težava starejših žensk.

V postmarketinškem spremljanju in študiji Women's Health Initiative (WHI) s konjugiranimi konjskimi estrogeni (CEE) v kombinaciji z medroksiprogesteron acetatom (MPA) nakazujejo zmanjšanje pogostnosti raka debelega črevesa pri pomenopavznih ženskah, ki uporabljajo HNZ. V WHI študiji niso opazili manjšega tveganja, če je bil uporabljen samo CEE. Ni znano ali ti izsledki veljajo tudi za druga zdravila za HNZ.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- estradiolvalerat

Absorpcija

Po intramuskularnem injiciranju se estradiolvalerat počasi, vendar v celoti absorbira iz zalog oljne raztopine v mišicah. V serumu doseže največjo koncentracijo v 3 do 5 dneh po injiciranju.

Porazdelitev

V plazmi je estradiol večinoma vezan na beljakovine; 37 % ga je specifično vezanega na SHBG, 61 % pa na albumine. Kopičenja estradiola ni pričakovati.

Presnova

Serumske esteraze in jetra hitro razgradijo estradiolvalerat v estradiol in valerijansko kislino. V nadaljnji razgradnji valerijanske kisline z β -oksidacijo nastanejo najprej enote C_2 , na koncu pa ogljikov dioksid in voda. Estradiol se hidroksilira v več stopnjah. Njegovi presnovki in nespremenjen estradiol se konjugirajo. Vmesni presnovki so estron in estriol, ki imata šibko estrogensko delovanje, precej manjše kot estradiol. Razmerje med vsemi tremi učinkovinami je podobno razmerju v fiziološkem stanju. V študiji z radioaktivno označenim estradiolvaleratom, so ugotovili, da je približno 20 % radioaktivne snovi v obliki nekonjugiranih steroidov, 17 % v obliki glukuroniziranih steroidov in 33 % v obliki steroidnih sulfatov. Približno 30 % vseh snovi, ki jih ni bilo mogoče izločiti iz vodne faze, pa so verjetno močno polarni presnovki.

Izločanje

Estradiol in njegovi presnovki se večinoma izločijo iz telesa skozi ledvice (razmerje seč/blato je 9 : 1).

Estradiolvalerat iz zdravila Gynodian Depot je v celoti biološko uporaben. Tudi njegova razgradnja v biološko aktivni estradiol je popolna.

- prasteronenantat (dehidroepiandrosteron enantat)

Absorpcija

Prasteronenantat se iz zalog oljne raztopine v mišicah v celoti absorbira v 30 dneh po aplikaciji.

Po intramuskularni injekciji 200 mg prasteronenantata je največja serumska koncentracija 9 ng/ml učinkovine dosežena v enem do štirih dneh. Pozneje koncentracija pada v odvisnosti od sproščanja iz zaloge in od hitrosti estrske hidrolize z razpolovnim časom okrog 9 dni. Po 18 dneh so ponovno dosežene fiziološke vrednosti prasterona. Glede na jasno določljive vrednosti učinkovine v plazmi je verjetno, da učinek zaloge traja 18 dni.

Porazdelitev

Ves prasteronenantat v mišični zalogi je tudi biološko razpoložljiv. Tudi pretvorba iz prasteronenantata v prasteron (dehidroepiandrosteron) je popolna.

Presnova

Prasteronenantat se popolnoma hidrolizira v prasteron in enantsko kislino. Prasteron deluje enako kot endogeni dehidroepiandrosteron, in sicer kratkotrajno na periferiji, ker se hitro razgradi. Po injiciranju v veno je razpolovni čas izločanja iz seruma približno 44 minut.

Izločanje

Nespremenjenega prasterona je malo in se v konjugirani obliki izloči s sečem. Večji del se presnovi in konjugira ter izloči s sečem. Približno 99 % vseh presnovkov v seču je v vodi topnih konjugatov.

V 30 dneh se izloči približno 91 % apliciranega odmerka, in sicer s sečem (94 %) in z blatom (6 %). Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 3,6 dni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost

Za toksikološko oceno tveganja uporabe zdravila Gynodian Depot so poleg študij z obema učinkovinama posamezno (estradiolvaleratom in prasteronenantatom) upoštevali tudi podatke o 17 β -estradiolu, ki je dejanski farmakološko aktivni presnovek estradiolvalerata.

V študijah sistemske tolerance po večkratni aplikaciji niso dokazali, da je uporaba terapevtskih odmerkov za človeka lahko tvegana.

Kancerogenost

Glede tumorogenosti so v živalskih eksperimentalnih študijah preskušali le estrogensko komponento, estradiolvalerat. V študijah za človeka niso dokazali tumorogenega potenciala estradiol valerata pri terapevtski uporabi. Študije tumorogenosti kombinacije obeh učinkovin niso ugotavljali, ker sta obe komponenti zdravila estra endogenih steroidov, ki postaneta učinkoviti po estrskem razcepu v telesu. Predpisani odmerek zdravila Gynodian Depot le poveča serumsko koncentracijo endogenega hormona, vendar so vrednosti v fizioloških mejah zdrave ženske. Ker je zdravilo namenjeno nadomeščanju manjkajočega endogenega hormona, je malo verjetno, da bi bile fiziološke vrednosti plazemskih koncentracij presežene. Kljub temu je treba upoštevati, da lahko spolni hormoni spodbujajo rast nekaterih hormonsko odvisnih tumorjev in tkiv.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študij toksičnega delovanja zdravila Gynodian Depot na sposobnost razmnoževanja niso izvedli.

Teratogenost

Teratogenosti niti ni pričakovati, saj terapevtski odmerki ne povečajo plazemskih koncentracij endogenih hormonov preko fizioloških vrednosti, niti v primeru, da zdravilo pomotoma dobi nosečnica. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Gynodian Depot je treba izključiti nosečnost.

Mutagenost

Študije *in vitro* niso dokazale mutagenega potenciala 17 β -estradiola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzilbenzoat
ricinusovo olje

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Škatla s tremi napolnjenimi injekcijskimi brizgami po 1 ml raztopine za injiciranje

Napolnjena injekcijska brizga je iz brezbarvnega stekla hidrolitskega tipa I.

Zaporka konice brizge je iz sivega stiren-butadiena.

Bat je iz sive bromobutilne gume.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1889/12

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

12.03.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5.10.2012