

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gynovel 1 mg/0,5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje Estradiolum 1 mg (jako Estradioli valeras) a Norethisteroni acetatas 0,5 mg.

Norethisteroni acetatas 0,5 mg.

Pomocné látky: laktóza 65,78 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Bílé, kulaté, ploché tablety o průměru 6 mm

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HST) symptomů nedostatku estrogenů u žen, které jsou více než 1 rok po menopauze.

Pro prevenci osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými léčivými přípravky schválenými pro prevenci osteoporózy.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Gynovel je kontinuální kombinovaný substituční hormonální přípravek určený pro ženy s intaktní dělohou. Perorálně se užívá jedna tableta denně bez přerušení, nejlépe ve stejnou denní dobu.

Pro zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a během ní by měla být použita nejnižší možná účinná dávka po co možná nejkratší dobu (viz také bod 4.4)

Jestliže po třech měsících léčby nedochází k uspokojivému snížení příznaků, je možné přejít na kombinovaný přípravek obsahující vyšší dávku.

U žen bez menstruace, které hormonální substituční terapii neužívají, nebo u žen při přechodu z jiného kontinuálního kombinovaného přípravku HST lze začít s léčbou přípravkem Gynovel kterýkoli den. U žen, které přecházejí ze sekvenční hormonální substituční terapie, by léčba měla začít, jakmile skončí krvácení způsobené vysazením léčby.

Zapomene-li pacientka užít jednu tabletu, může ji užít během 12 hodin od obvyklé doby užití, nepoužitou tabletu musí jinak znehodnotit. Opomenutí dávky může zvýšit pravděpodobnost výskytu krvácení a špinění.

### 4.3 Kontraindikace

- Známa, v anamnéze uváděná nebo suspektní rakovina prsu.
- Známa nebo suspektní, estrogenně podmíněná malignita (např. rakovina endometria)
- Nediagnostikované krvácení z pochvy
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější idiopatické nebo aktivní venózní tromboembolické onemocnění (trombóza hlubokých žil nebo plicní embolie)
- Aktivní nebo nedávno probíhající arteriální tromboembolické onemocnění (např. angína pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo onemocnění jater uváděné v anamnéze, pokud se jaterní testy nevrátily k normálu
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli z pomocných látek
- Porfyrie

### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Léčba hormonální substituční terapií by měla být zahájena pouze pokud postmenopauzální symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. V každém případě by minimálně jednou ročně mělo být provedeno pečlivé zhodnocení rizik a přínosů a podávání přípravků HST by mělo pokračovat, pouze pokud prospěch převažuje rizika.

#### Lékařské vyšetření/kontrolní vyšetření

Před zahájením nebo znovuobnovením hormonální substituční terapie je třeba získat kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Fyzikální vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) by mělo vzít v úvahu zjištěné údaje, kontraindikace a upozornění pro použití přípravku.

V průběhu léčby se doporučují pravidelné kontroly, jejichž četnost a charakter je přijat pro každou ženu individuálně. Ženy musí být upozorněny, jaké změny prsů by měly hlásit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Rakovina prsu“). Vyšetření, včetně pravidelného vyšetření prsou a/nebo mamografie, by měly být prováděny v souladu se, v současnosti běžnou screeningovou praxí, upravenou podle individuálních potřeb pacientky.

#### Okolnosti vyžadující dohled

Je-li pacientka stížena následujícími okolnostmi, nebo se u ní takové stavy vyskytly již dříve a/nebo se zhoršily v průběhu těhotenství anebo při dřívější hormonální léčbě, měla by být pod důkladnou kontrolou. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou během léčby přípravkem Gynovel objevit znovu nebo se mohou zhoršit. Jedná se zejména o následující stavy:

- leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza,
- anamnestické údaje o tromboembolické poruše anebo přítomnost jejich rizikových faktorů (viz dále „Žilní tromboembolické onemocnění“),
- rizikové faktory estrogenu podmíněných nádorů, např. dědičnost rakoviny prsu prvního stupně,
- hypertenze,
- poruchy jater (např. adenom jater);
- diabetes mellitus s nebo bez poškození cév,
- cholelitiáza,
- migréna nebo (těžké) bolesti hlavy,
- systémový lupus erythematosus (SLE),
- anamnestické údaje o hyperplasii endometria (viz dále „Hyperplazie endometria),
- epilepsie,
- astma,
- otoskleróza.

### Důvody pro okamžité vysazení léčby

Léčbu je třeba ukončit v případě zjištěné kontraindikace (viz bod 4.3), a v následujících případech:

- žloutenka (ikterus) nebo zhoršení funkce jater,
- výrazné zvýšení krevního tlaku,
- nový nápor migrenózní bolesti hlavy,
- těhotenství.

### Hyperplazie endometria

Riziko hyperplazie a rakoviny endometria se zvyšuje, jsou-li estrogeny po delší dobu podávány samotné (viz bod 4.8). Přidání progestogenu nejméně po dobu 12 dnů cyklu, výrazně snižuje uvedené riziko u žen, kterým nebyla odstraněna děloha.

V průběhu prvních měsíců léčby může docházet ke krvácení a špinění. Pokud se krvácení nebo špinění objevuje po nějaké době léčby anebo pokračuje též po vysazení léčby, je třeba pátrat po důvodu. Vyšetření může spočívat v biopsii endometria, aby se vyloučila zhoubnost endometria.

### Rakovina prsu

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, the Women's Health Initiative study (WHI), a epidemiologické studie, včetně Million Woman Study (MWS) zaznamenaly zvýšené riziko rakoviny prsu u žen užívajících v rámci hormonální substituční terapie po několik let estrogeny, přípravky kombinující estrogeny a progestogeny nebo tibolon. (viz bod 4.8).

Pro všechny přípravky HST platí, že během několika roků užívání se objevuje zvýšené riziko, které roste s délkou podávání; riziko se však vrací k normálu v průběhu několika (nejčastěji pět) let po ukončení léčby.

Ve studii MWS bylo zjištěno vyšší relativní riziko rakoviny prsu při léčbě konjugovanými estrogeny koňského původu (CEE) nebo estradiolem (E2), pokud byl sekvenčně nebo kontinuálně přidáván progestogen a to bez ohledu na typ progestogenu. Nejsou žádné doklady toho, že by rozdílné způsoby podání znamenaly rozdílné riziko.

Ve studii WHI bylo užívání kontinuálního kombinovaného konjugovaného estrogenu koňského původu a medroxyprogesteron-acetátu (CEE + MPA) spojeno s nádory prsu, které byly ve srovnání s placebem, nepatrně větších rozměrů a častěji metastazovaly do lymfatických uzlin.

HST, zvláště kombinované přípravky pro estrogen-progestogenovou léčbu, zvyšovaly denzitu mamografických snímků, což může nepříznivě ovlivnit odhalení rakoviny prsu radiologickými metodami.

### Žilní tromboembolické onemocnění

HST je sdruženo s vyšším relativním rizikem rozvoje žilního tromboembolického onemocnění, jako jsou hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Jedna randomizovaná kontrolovaná studie a epidemiologické studie odhalily dvou až trojnásobně vyšší riziko u žen užívajících HST než u žen, které HST neužívají. Odhaduje se, že u žen, které HST neužívají, je počet případů tromboembolického onemocnění, vyskytujícího se během pěti let, asi 3 na 1 000 žen ve věkové skupině 50 – 59 let a 8 na 1 000 žen ve věkové skupině 60 – 69 let. Odhaduje se, že u zdravých žen, které užívají HST po dobu 5 let, se počet případů žilního tromboembolického onemocnění za pět let zvýší o 2 až 6 případů (nejlepší odhad = 4) na 1 000 žen ve věkové skupině 50 – 59 let a o 5 až 15 případů (nejlepší odhad = 9) na 1 000 žen ve věkové skupině 60 – 69 let. Výskyt takových příhod je pravděpodobnější v prvním roce HST než později.

Obecně uznávanými rizikovými faktory žilní tromboembolické nemoci zahrnují osobní nebo rodinnou anamnézu, závažnou obezitu ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) a systémový lupus erythematoses (SLE). Nepanuje jednotný názor o možné úloze křečových žil na žilní tromboembolickou nemoc.

Pacientky se žilní tromboembolickou nemocí v anamnéze anebo ty, u nichž existují trombofilní stavy, jsou vystaveny zvýšenému riziku žilní tromboembolické nemoci. HST může uvedené riziko zvyšovat. Pro vyloučení dispozic trombofilie je u pacientek nutné v osobní a zvláště rodinné anamnéze pátrat po tromboembolické nemoci anebo opakovaných spontánních potratech. Podávání HST je u takových pacientek považováno za kontraindikované až do důkladného vyhodnocení trombofilních faktorů nebo do zahájení antikoagulační léčby. U žen, které již antikoagulační přípravky užívají, se vyžaduje pečlivé zohlednění poměru přínosu a rizika HST.

Riziko žilní tromboembolické nemoci se může dočasně zvýšit při dlouhodobém znehybnění, závažném úrazu nebo po velkém chirurgickém zákroku. Stejně jako u všech pacientů po operaci je třeba věnovat úzkostlivou péči profylaktickým opatřením zabráňujícím vzniku pooperačního žilního tromboembolického onemocnění. V případech, kde je po plánovaném chirurgickém zákroku (zejména u operací břicha nebo ortopedických operacích dolních končetin) dlouhodobá imobilizace obligatorní, je nutné zvážit dočasné vysazení HST 4 až 6 týdnů před operací pokud to je možné. Léčba HST nemá být obnovena, dokud pacientka není úplně pohyblivá.

Vznikne-li žilní tromboembolické onemocnění po zahájení léčby, je třeba léčbu ukončit. Pacientkám musí být sděleno, aby se okamžitě obrátily na svého lékaře v případě, že si povšimnou možného příznaku tromboembolického onemocnění (např. bolestivý otok nohy, náhlá bolest na prsou, dušnost).

#### Onemocnění věnčitých tepen

Z randomizovaných kontrolovaných studií nejsou žádné doklady o kardiovaskulárním přínosu kontinuální kombinované léčby konjugovanými estrogenovými přípravky (CEE) a medroxyprogesteron-acetátem (MPA). Dvě rozsáhlé klinické studie (WHI a HERS tj. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) dokládají možné zvýšené riziko kardiovaskulární morbidity v prvním roce užívání a celkově nulový přínos. Pro další HST přípravky existují pouze omezené údaje z randomizovaných kontrolovaných studií prověřující účinek na kardiovaskulární morbiditu nebo mortalitu. Proto není jisté, zda uvedená zjištění platí i pro další přípravky HST.

#### Mozková příhoda

V jedné rozsáhlé randomizované klinické studii (WHI) bylo jako druhotný výsledek během léčby CEE a MPA zjištěno zvýšené riziko ischemické mozkové příhody u zdravých žen. U žen které neužívají HST, se odhaduje, že četnost případů mozkové příhody, k nimž dojde v průběhu pěti let je cca 3 na 1 000 žen ve věkové skupině 50 – 59 let a 11 na 1 000 žen ve věkové skupině 60 – 69 let. Odhaduje se, že u žen, které užívají konjugované estrogény a MPA po dobu 5 let, se počet případů zvýší o 0 až 3 případy (nejlepší odhad = 1) na 1 000 žen ve věkové skupině 50 – 59 let a o 1 až 9 případů (nejlepší odhad = 4) na 1 000 žen ve věkové skupině 60 – 69 let. Není známo, zda se zvýšené riziko týká i dalších přípravků HST.

#### Rakovina vaječníků

Dlouhodobé užívání HST (nejméně po dobu 5 až 10 let) pouze na bázi estrogenu pacientkami po hysterektomii je podle některých epidemiologických studií spojeno se zvýšeným rizikem rakoviny vaječníků. Není jisté, zda dlouhodobé užívání přípravků kombinované HST terapie přidává další riziko oproti užívání přípravků pouze na bázi estrogenů.

## Ostatní okolnosti

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, a proto by pacientky se srdeční nebo ledvinovou dysfunkcí měly být pečlivě sledovány. Pacientky v terminální renální insuficienci je nutné pozorně sledovat, protože lze předpokládat, že hladina účinných látek přípravku Gynovel v krevním oběhu bude zvýšena.

Ženy, u nichž byla zaznamenána předchozí hypertriglyceridemie, by měly být během HST pečlivě sledovány, jelikož v souvislosti s léčbou estrogeny mohou být zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plazmě vedoucí k pankreatitidě.

Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což má za následek zvýšení celkového objemu thyroidních hormonů v krevním oběhu, měřeno jako jód vázaný na bílkoviny (PBI), hladina T4 (měřeno radioimunoanalýzou, RIA) a hladin T3 (RIA). Vychytávání pryskyřice je sníženo, což odráží zvýšení TBG. Koncentrace volného T4 a T3 zůstávají nezměněny. Může být zvýšena hladina dalších vazebných bílkovin v séru, tj. globulinu vázícího kortikosteroidní hormony (CBG), globulinu vázícího pohlavní hormony (SHBG vedoucí ke zvýšení hladin cirkulujících kortikosteroidů, resp. pohlavních steroidů). Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů zůstávají beze změny. Hladiny dalších plazmatických bílkovin mohou být zvýšeny (substrát angiotensinogenu/reninu, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Nejsou přesvědčivé doklady o zlepšení kognitivních funkcí. Z klinické studie WHI však existují určité doklady o zvýšeném riziku pravděpodobné demence u žen, které začaly s léčbou kontinuálními kombinovanými přípravky CCE a MPA po 65. roce života. Není známo, zda je možno tyto poznatky vztáhnout také na mladší postmenopauzální ženy či na jiné HST přípravky.

Přípravek Gynovel obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, deficiencí laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměly tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Metabolismus estrogenů a progestogenů může být zvýšen při současném užívání látek známých jako induktory aktivity enzymů metabolizujících léky, výslovně enzymů cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antibiotika (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Ritonavir a nelfinavir, ačkoli je o nich známo, že působí jako silné inhibitory, vykazují naopak indukční vlastnosti, jsou-li užívány současně se steroidními hormony. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestogenů.

Klinicky může vést zvýšený metabolismus estrogenů a progestogenů ke snížení účinku a změně charakteru děložního krvácení.

Léky, inhibující aktivitu jaterních mikrosomálních enzymů metabolizujících léky, např. ketokonazol, mohou zvyšovat hladiny léčivých látek přípravku Gynovel.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Gynovel není indikován v průběhu těhotenství. Dojde-li během užívání přípravku Gynovel k otěhotnění, musí být léčba okamžitě ukončena.

Údaje o omezeném počtu těhotenství, při nichž došlo k expozici plodu, dokládají nepříznivé účinky norethisteronu na plod. Při podání vyšších dávek než je běžné u antikoncepce a HST, byla zjištěna maskulinizace plodů ženského pohlaví. Výsledky většiny epidemiologických studií, které souvisejí s neúmyslnou expozicí plodů kombinací estrogenů a progestogenů, nenaznačují žádný teratogenní ani fetotoxický účinek.

## Kojení

Přípravek Gynovel není během kojení indikován.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádný známý vliv.

### 4.8 Nežádoucí účinky

#### Klinické zkušenosti

Nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem zaznamenaným při klinických studiích s estradiol valerátem a norethisteron acetátem bylo vaginální krvácení a bolest/citlivost prsů, které byly zjištěny přibližně u 10 – 20 % pacientek. Vaginální krvácení obvykle nastalo v počátečních měsících léčby. Bolest prsou obvykle vymizela po několika měsících. Všechny nežádoucí účinky pozorované v randomizovaných klinických studiích s vyšší četností pro estradiol valerát a norethisteron acetát než pro placebo a vyhodnoceny jako možná související s léčbou, jsou uvedeny v následující tabulce.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté &gt;1/10</b>	<b>Časté &gt;1/100; &lt;1/10</b>	<b>Méně časté &gt;1/1 000; &lt;1/100</b>	<b>Vzácné &gt;1/10 000; &lt;1/1000</b>
Infekční a parazitární onemocnění		Genitální kandidóza nebo vaginitida, viz též „Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů“		
Poruchy imunitního systému			Přecitlivělost, viz též „Poruchy kůže a podkoží“	
Poruchy metabolismu a výživy		Retence tekutin, viz „Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání“		
Psychiatrické poruchy		Deprese nebo zhoršení deprese	Nervozita	
Poruchy nervového systému		Bolesti hlavy, migréna nebo zhoršení migrény		
Cévní poruchy			Povrchová tromboflebitida	Hluboké žilní tromboembolické onemocnění, plicní embolie
Gastrointestinální poruchy		Nauzea	Bolesti břicha, břišní distenze nebo břišní dyskomfort, plynatost nebo nadýmání	
Poruchy kůže a podkoží			Alopecie, hirsutismus nebo akné, pruritus nebo	

			vyrážka	
Poruchy pohybového systému, pojivové a kostní tkáň		Bolest zad	Křeče nohou	
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	Bolest nebo citlivost prsou, vaginální krvácení	Otok nebo zvětšení prsou, vznik a opakovaný výskyt děložních fibroidů, zvětšení velikosti děložních fibroidů		
Celkové (jinde nezařazené poruchy) a místní reakce po podání		Periferní otok		
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde		Zvýšení tělesné hmotnosti		

### Rakovina prsu

Z důkazů získaných z velkého počtu epidemiologických studií a jedné randomizované placebem kontrolované studie, the Women's Health Initiative (WHI), celkové riziko rakoviny prsu u žen, které užívají nebo v nedávné době užívaly HST, roste s délkou doby užívání.

Pro HST léčbu samotnými estrogeny jsou odhadovaná rizika (RR) vyplývající z opakované analýzy dat z 51 epidemiologických studií (ve kterých více než 80 % žen užívalo HST pouze jako samotný estrogen) a z epidemiologické MWS studie velmi podobná u 1,35 (95% CI 1,21 – 1,49) a 1,30 (95% CI 1,21 – 1,40).

Pro kombinovanou HST léčbu estrogeny a progestogeny prokázaly některé epidemiologické studie vyšší celkové riziko rakoviny prsu než pro léčbu samotnými estrogeny.

Studie MWS prokázala, že ve srovnání s ženami, které HST nikdy neužívaly, je užívání různých typů kombinované estrogen/progestogenové léčby spojeno s vyšším rizikem rakoviny prsu (RR = 2,00; 95% CI: 1,88 – 2,12) oproti léčbě samotnými estrogeny (RR = 1,30; 95% CI: 1,21 – 1,40) nebo léčbě tibolone (RR = 1,45; 95% CI 1,25 – 1,68).

Poznatky ze studie WHI odhadují riziko pro všechny pacientky jako 1,24 (95% CI: 1,01 – 1,54) po 5,6 letech užívání kombinované estrogen/progestogenové HST (CEE + MPA) při porovnání s placebem.

Absolutní riziko vypočítané z výsledků studií MWS a WHI je uvedeno níže:

MWS studie odhaduje ze známé průměrné incidence rakoviny prsu v rozvinutých zemích, že:

- předpokládaný počet diagnostikovaných případů rakoviny prsu u žen ve věkové skupině 50 – 64 let, které neužívají HST, bude 32 na 1 000 žen.
- počet dodatečných případů na 1000 žen, současně nebo nedávno užívajících HST, bude během odpovídajícího období navíc:
  - a) pro ženy užívající jen estrogenovou HST
    - mezi 0 a 3 (nejlepší odhad = 1,5) pro dobu užívání 5 let
    - mezi 3 a 7 (nejlepší odhad = 5) pro dobu užívání 10 let

- b) pro ženy užívající kombinovanou estrogen/progestogenovou léčbu HST
- mezi 5 a 7 (nejlepší odhad = 6) pro dobu užívání 5 let
  - mezi 18 a 20 (nejlepší odhad = 19) pro dobu užívání 10 let

WHI studie odhaduje, že po 5,6 letech, po která byla prováděna kontrolní vyšetření žen ve věkové skupině 50 – 79 let, je kombinovanou estrogen/progestogenovou HST (CEE + MPA) zapříčiněno navíc 8 případů invazivní rakoviny prsu na 10 000 žen/rok.

Podle výpočtů z dat obsažených ve studii se předpokládá, že:

- na 1000 žen užívajících placebo
  - bude za dobu 5 let diagnostikována invazivní rakovina prsu u cca 16 žen
- na 1000 žen, které užívaly kombinovanou estrogen/progestogenovou HST (CEE + MPA) bude počet dodatečných případů rakoviny prsu
  - mezi 0 a 9 (nejlepší odhad = 4) za dobu užívání 5 let

Dodatečný počet případů rakoviny prsu diagnostikovaných u žen, které užívaly HST, je nezávislý na věku, ve kterém s léčbou započaly (ve věkovém rozmezí 45 – 65 let); (viz bod 4.4).

### Rakovina endometria

U žen s intaktní dělohou roste riziko endometriální hyperplazie a rakoviny endometria s délkou užívání samotných estrogenů. Podle dat z epidemiologických studií je nejlepší odhad rizika pro ženy ve věkové skupině 50 – 65 let, které neužívají HST cca 5 případů onemocnění rakovinou endometria na 1 000 žen. V závislosti na délce léčby a dávce estrogeneru je hlášený nárůst rizika výskytu rakoviny endometria při užívání samotných estrogenů 2 – 12 krát vyšší oproti ženám neužívajícím HST. Přidání progestogenu k terapii samotnými estrogeny podstatně redukuje zvýšené riziko.

Další nežádoucí reakce byly hlášeny v souvislosti s léčbou estrogeny/progestogeny:

- estrogen dependentní benigní a maligní novotvary, např. rakovina endometria
- žilní tromboembolické postižení, např. trombóza hlubokých žil dolních končetin nebo pánve a plicní embolie (jsou čtenější mezi užívatelkami HST než mezi těmi co HST neužívají, viz bod 4.3 a 4.4).
- infarkt myokardu a mozková příhoda
- onemocnění žlučníku
- postižení kůže a podkoží: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum a vaskulární purpura
- pravděpodobná demence (viz bod 4.4)

### **4.9 Předávkování**

Předávkování může vyvolat nevolnost a zvracení. Léčba je symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: progestogeny a estrogeny, kombinace

ATC skupina: G03FA01.

Estrogen a progestogen pro kontinuální kombinovanou substituční léčbu (HST).

Estradiol: Léčivá látka, syntetický 17 $\beta$ -estradiol je chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek produkce estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje symptomy menopauzy.

Estrogen brání úbytku kostní tkáně v důsledku menopauzy nebo ovariektomie.

Norethisteron-acetát: Jelikož estrogény podporují růst endometria, zvyšují samostatné estrogény riziko hyperplazie a rakoviny endometria. Přidání progestogenu snižuje, avšak nevylučuje estrogény indukované riziko hyperplazie endometria u žen s intaktní dělohou.

Gynovel je přípravek pro kontinuální kombinovanou HST podávanou za účelem zabránění pravidelnému krvácení spojenému s cyklickou nebo sekvenční HST.

Nedostatek estrogenu v menopauze souvisí se zvýšením kostního metabolismu a úbytkem kostní hmoty. Účinek estrogenů na obsah kostního minerálu je závislý na velikosti dávky. Ochrana je účinná, pokud léčba pokračuje. Po přerušení HST je rychlost úbytku kostní hmoty podobná jako u žen, které HST neužívaly.

Doklady ze studie WHI a meta-analýz studií dokazují, že současné podávání jednosložkové HST nebo HST v kombinaci s progestogenem převážně zdravým ženám, snižuje riziko zlomenin kyčle, páteře a ostatních zlomenin podmíněných osteoporózou. HST může rovněž zabránit zlomeninám u žen s nízkou hustotou kostní hmoty a/nebo zjištěnou osteoporózou, avšak důkazy jsou omezené.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Estradiol valerát

Protože je estradiol valerát rychle štěpen v tenkém střevě, střevní sliznici a játrech, odpovídají farmakokinetické vlastnosti perorálně podanému estradiolu.

Estradiol je po perorálním podání z gastrointestinálního traktu rychle a zcela absorbován. Maximální plazmatické koncentrace je povšechně dosaženo během 5 – 8 hodin po podání. Plasmatický poločas je cca 12 – 14 hodin. Estradiol je v krevním oběhu vázán na SHBG (37 %) a albumin (61 %), zatímco pouze 1 – 2 % zůstávají nevázána. Metabolismus estradiolu probíhá hlavně v játrech a ve střevě, ale také v cílových orgánech. Estradiol je měněn především na estron a estriol. Jsou dále vylučovány žlučí, prodělávají enterohepatální oběh a jsou dále degradovány předtím, než jsou jako biologicky neaktivní glukuronidy a sulfáty vyloučeny močí (90 – 95 %) nebo jako nekonjugované stolicí (5 – 10 %).

### Norethisteron acetát

Norethisteron acetát (NETA) je absorbován z gastrointestinálního traktu a jeho účinky trvají nejméně 24 hodin. Maximální plazmatické koncentrace bývá povšechně dosaženo v průběhu 1 až 4 hodin po perorálním podání. Norethisteron acetát prodělává first-pass effect, přičemž je transformován na norethisteron, který je dále metabolizován a vylučován převážně močí jako glukuronidový nebo sulfátový konjugát. Přibližně 97% nemetabolizovaného norethisteronu je vázáno na bílkoviny plasmy. Z uvedeného množství je 61% vázáno na albumin a 36% na SHBG. Poločas nemetabolizovaného norethisteronu v plasmě činí v průměru 10,15 hodiny (SD  $\pm$  5,46).

Bioekvivalence byla doložena studií provedenou s Gynovelem a referenčními tabletami obsahujícími 1mg estradiolu / 0,5mg norethisteron acetátu. Po podání jednotlivé dávky Gynovelu aritmetická průměrná hodnota  $C_{max}$  byla 5,23 (SD  $\pm$  2,26) ng/ml pro norethisteron a 21,6 (SD  $\pm$  8,9) pg/ml pro estradiol.

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

Akutní toxicita estrogenů je nízká. Z důvodu výrazných rozdílů mezi různými živočišnými druhy a mezi zvířaty a člověkem mají předklinické výsledky z hlediska aplikace estrogenů u člověka jen omezenou predikční hodnotu.

U pokusných zvířat byl zjištěn embryo-letální účinek estradiolu a estradiol-valerátu již při relativně nízkých dávkách; byly zjištěny malformace urogenitálního traktu a feminizace plodů mužského pohlaví.

Norethisteron stejně jako další progestogeny vyvolával virilizaci plodů ženského pohlaví u potkanů a opic. Po podání vysokých dávek norethisteronu byl pozorován embryo-letální účinek.

Předklinické údaje vycházející z klasických studií toxicity opakovaných dávek, genotoxicity a kancerogenity nedokládají zvláštní riziko pro člověka kromě rizik již uvedených v dalších částech souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kopovidon  
Monohydrát laktózy  
Magnesium-stearát  
Kukuřičný škrob

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

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

Polypropylénové anebo PVC/PVDC/Aluminium blistry v krabičce.

Velikosti balení: 28, 30, 84 a 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GENERICON s.r.o.  
Anny Letenské 1108/15  
120 00 Praha 2  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/036/08-C

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

30. 1. 2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

10.3.2010