

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gynokadin® Dosiergel
0,6 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 0,62 mg Estradiol-Hemihydrat (entsprechend 0,6 mg Estradiol).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 g Alkohol (Ethanol) pro Dosis von 1,25 g Gel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Durchscheinendes, leicht opalisierendes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung von Beschwerden bei nachlassender Estradiolproduktion der Eierstöcke in und nach den Wechseljahren bzw. nach Ovariectomie (klimakterisches Syndrom).
- zur Behandlung von durch Estrogenmangel bedingten Rückbildungserscheinungen an den Harn- und Geschlechtsorganen.

Die alleinige Anwendung dieses Arzneimittels (ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagenen) zur Behandlung in den Wechseljahren und auch danach darf jedoch nur bei hysterectomierten Frauen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung estrogenmangelbedingter Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzestmögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

In der Regel werden 2,5 g Gynokadin Dosiergel (entsprechend 2 Dosiereinheiten) 1-mal täglich angewendet.

Patientinnen, die vorher mit oralen Estrogenen behandelt wurden, sollten erst eine Woche nach Absetzen der Tabletten oder sobald die Beschwerden wieder einsetzen mit der Anwendung von Gynokadin Dosiergel beginnen.

Im weiteren Verlauf der Therapie sollte die Dosierung individuell angepasst werden.

Brustspannen gilt als Zeichen für eine zu hoch angesetzte Dosis. Die Behandlung sollte dann mit einer verringerten Dosis fortgesetzt werden. Werden die Beschwerden dagegen nach einigen Wochen nicht gebessert, kann höher dosiert werden (bis zu 5 g Gynokadin Dosiergel, entsprechend 4 Dosiereinheiten). Abhängig vom Ausmaß der hormonellen Ausfallerscheinungen sollte die Dosierung regelmäßig überprüft werden.

Gynokadin Dosiergel sollte in der Regel zyklisch angewendet werden. Dabei folgt auf jeweils 3 Wochen mit täglicher Anwen-

dung des Gels eine behandlungsfreie Woche. Sind noch Regelblutungen vorhanden, sollte der Behandlungsbeginn an den Zyklus angelehnt werden und jeweils am 5. Tag nach Menstruationsbeginn einsetzen. Treten keine Regelblutungen mehr auf, kann mit der Therapie beliebig begonnen werden.

Eine ununterbrochene nicht zyklische Anwendung von Gynokadin Dosiergel kann in den Fällen, in denen die Anzeichen von Estrogenmangel während der behandlungsfreien Woche zu stark auftreten, erfolgen. Die kontinuierliche Therapie ist auch bei Frauen nach operativer Entfernung der Eierstöcke angezeigt.

Die langfristige Anwendung von Gynokadin Dosiergel in den Wechseljahren sollte bei Frauen mit intakter Gebärmutter ferner durch eine zusätzliche regelmäßige Gabe eines Gestagens nach ärztlicher Anweisung ergänzt werden. Die Einnahme des Gestagens sollte am 10. Tag der Anwendung von Gynokadin Dosiergel beginnen und über 12 Tage bis zum Beginn der behandlungsfreien Woche fortgesetzt werden (zyklische Substitution). Bei intakter Gebärmutter-schleimhaut kann es während der therapiefreien Woche nach Absetzen von Gynokadin Dosiergel und dem Gestagenpräparat zu regulären Abbruchblutungen kommen. Bei hysterectomierten Frauen wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen, außer in Fällen, in denen eine Endometriose diagnostiziert wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur korrekten Dosierung von Gynokadin Dosiergel mit dem Dosierspender wird folgende Vorgehensweise empfohlen:

Beim Herunterdrücken des Dosierkopfes tritt der Gelstrang vollständig aus (entspricht 1 Dosiereinheit). Jede Dosiereinheit enthält 1,25 g Gel. Der Druckknopf ist entsprechend der gewünschten Dosierung mehrmals zu betätigen. Danach wird das Gel mit den Fingern auf die entsprechenden Hautpartien aufgetragen und eingerieben.

Beim Anbruch des Dosierspenders ist es möglich, dass die erste Dosis nicht exakt einer Dosiereinheit entspricht. Es wird daher empfohlen, die erste Dosis zu verwerfen.

Nach der Entnahme ist der Dosierspender stets zu verschließen.

Dem Dosierspender können 64 Einzeldosen entnommen werden (entsprechend 32 Tage bei Anwendung der Normaldosis von 2,5 g Gel (2 Dosiereinheiten) täglich).

Gynokadin Dosiergel soll auf eine möglichst große Fläche, vorzugsweise auf Arme und Schultern, aufgebracht werden. Die Normaldosis von 2,5 g Gel (2 Dosiereinheiten) sollte jeweils auf den gesamten Arm einschließlich Schulter (ca. 1500 cm²) aufgetragen und leicht eingerieben werden. Für 5 g Gel (4 Dosiereinheiten) sollten beide Arme benutzt werden.

Soll die Dosis reduziert werden, kann 1 Dosiereinheit, bei Dosiserhöhung können bis zu 4 Dosiereinheiten angewendet werden.

Nach der Anwendung müssen die Hände gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Gynokadin Dosiergel sollte nicht im Genitalbereich, auf Brüsten oder Schleimhaut angewendet werden.

Das Gel trocknet innerhalb von 2–3 Minuten vollständig und unsichtbar auf der Haut ein. Mit dem Überziehen von Bekleidung sollte bis nach dem Eintrocknen gewartet werden.

Die Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass Kinder nicht mit der Körperstelle in Berührung kommen sollten, auf die das Estradiol-Gel aufgetragen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venen-thrombose, Lungenembolie);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben;
- Porphyrie;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Hormonersatztherapie (HRT) sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer HRT ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen

und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern
Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Situationen oder Erkrankungen im Laufe der Hormonsubstitutionstherapie mit Gynokadin Dosiergel erneut auftreten bzw. sich verschlechtern können:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten);
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z.B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades;
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen;
- systemischer Lupus erythematoses (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschiechte (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Auftreten einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion;
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks;
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen;
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Endometriose

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen aufgrund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen:

Im Rahmen der randomisierten, placebo-kontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1–4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

HRT nur mit Estrogen:

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Mononarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abge-

setzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten, kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen:

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT mit Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

HRT nur mit Estrogen:

In randomisierten, kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Ischämischer Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungen

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmun-

assay) oder des T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

ALT-Erhöhungen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV) mit der Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir behandelt wurden, traten Transaminase(ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) anwendeten. Außerdem wurden auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK anwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel anwendeten, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, war die ALT-Erhöhrungsrate ähnlich hoch wie bei denjenigen, die keine Estrogene anwendeten. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Estrogene anwendeten, ist jedoch bei der gleichzeitigen Verabreichung mit der Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit Glecaprevir/Pibrentasvir Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Mögliche Übertragung von Estradiol auf Kinder

Estradiol-Gel kann versehentlich von der Hautregion, auf die es aufgetragen wurde, auf Kinder übertragen werden.

Nach Markteinführung wurden bei präpubertären Mädchen Brustentwicklung und Raumforderungen in der Brust, bei präpubertären Jungen frühzeitige Pubertät, Gynäkomastie und Raumforderungen in der Brust nach einer unabsichtlichen Sekundärexposition gegenüber Estradiol berichtet. In den meisten Fällen gingen diese Symptome nach dem Beenden der Estradiol-Exposition wieder zurück.

Die Patientinnen sollten angewiesen werden:

- anderen Personen, insbesondere Kindern, nicht zu erlauben, mit der exponierten Hautregion in Berührung zu kommen und die Anwendungsstelle gegebenenfalls mit Kleidung zu bedecken. Im

Falle eines Kontakts sollte die Haut des Kindes umgehend mit Wasser und Seife gewaschen werden.

- bei Anzeichen und Symptomen (Brustentwicklung oder andere sexuelle Veränderungen) bei einem Kind, das möglicherweise versehentlich Estradiol-Gel ausgesetzt war, einen Arzt aufzusuchen.

Sonstige Hinweise

Gynokadin Dosiergel hat keine empfängnisverhütende Wirkung.

Wenn die Anwendung von Estradiol unvermeidlich ist, sollte eine nicht hormonelle Kontrazeption durchgeführt werden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 g Alkohol (Ethanol) pro Dosis von 1,25 g Gel. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

Das Arzneimittel ist brennbar, bis es vollständig getrocknet ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneistoffmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. **Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin**) und Antinfektiva (z. B. **Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz**).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewendet werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung des Estrogens und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Bei der transdermalen Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass transdermal angewendete Estrogene möglicherweise weniger stark als oral gegebene Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Ascorbinsäure und Estrogenen kann die Wirkung der Estrogene verstärken, während die Anwendung von Phenylbutazonen gleichzeitig mit oralen Estrogenen deren Wirkung vermindern kann.

Einfluss einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel

Es hat sich gezeigt, dass estrogenhaltige hormonale Kontrazeptiva aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin bei gleichzeitiger Verabreichung erheblich verringern. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen anwenden, zu einer Verringerung der Anfallskontrolle führen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Estrogenen mit Metoprolol bzw. Imipramin kann es zur Verstärkung bzw. Verlängerung der Wirkung dieser Wirkstoffe kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Estrogenen und Paracetamol, Benzodiazepinen wie Lorazepam und Temazepam, blutgerinnungshemmenden und blutzucockerenkenden Substanzen kann es zur Abschwächung der Wirkung dieser Arzneimittel kommen.

Laboruntersuchungen

Glucosetoleranz-, Blutgerinnungs-, Metyrapon- und Schilddrüsenfunktionstests können beeinflusst werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit der HCV-Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir traten Transaminase(ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) anwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel anwendeten, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, war die ALT-Erhöhrungsrate ähnlich hoch wie bei denjenigen, die keine Estrogene anwendeten. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Estrogene anwendeten, ist jedoch bei der gleichzeitigen Verabreichung mit der Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit Glecaprevir/Pibrentasvir Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Gynokadin Dosiergel ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Gynokadin Dosiergel zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Gynokadin Dosiergel ist in der Stillzeit nicht indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gynokadin Dosiergel hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter der Behandlung mit Gynokadin Dosiergel auftreten können, sind in der Tabelle 1 – geordnet nach Organklassen – aufgeführt.

Hinweis:

Bei der Behandlung mit Gynokadin Dosiergel ohne Gestagene kann es bei Überdosierung zu Durchbruchblutungen kommen. Bei kombinierter Anwendung von Gynokadin Dosiergel und einem Gestagen tritt in der Regel nach der Gestagenbehandlungsperiode eine Entzugsblutung auf.

Brustkrebsrisiko

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang

größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt:

Siehe Tabellen 2, 3 und 4 auf Seite 5.

Endometriumkarzinomrisiko

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95 %-KI 0,8–1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43; 95 %-KI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt etwa ein zusätzlicher Fall pro 2.000 Anwenderinnen

Tabelle 1

Systemorganklasse	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Nervensystems		migräneartige Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit (ggf. Neuanpassung der Kontaktlinsen erforderlich)
Gefäßerkrankungen			Verschlimmerung oder Entzündung von Krampfadern; Blutdruckanstieg
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Blähungen)	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erkrankungen der Gallenblase	Cholestase; erhöhtes Risiko für Cholelithiasis; Leberfunktionsstörungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	lokale Hautreizungen (Juckreiz, Hautrötung, Hautausschlag); Chloasma		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustspannen; Fluor vaginalis	Mastopathie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	extrazelluläre Wassereinlagerung, Ödembildung		
Untersuchungen	Gewichtsanstieg		

auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

Risiko für venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d.h. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Risiko für koronare Herzkrankheit

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko für ischämischen Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6.

Im Zusammenhang mit einer Estrogen-Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet:

- Haut- und Unterhauterkrankungen: Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Brustspannen und -schmerzen, zervikaler Fluor, genitale Blutungen, Übelkeit und Erbrechen können Anzeichen einer relativen Überdosierung sein. Sie können auch bei Kindern und jungen Mädchen nach Einnahme höherer Estrogendosen auftreten.

Tabelle 2

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien
Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)**	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

** bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 4

US-WHI-Studien – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 %-KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 %-KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) ⁺
Estrogen + Gestagen (CEE + MPA)[†]			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

⁺ WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

[†] Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

Tabelle 5

WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 %-KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie***			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*** Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 6

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall** nach 5-jähriger Anwendung**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 %-KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50–59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

**** Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Wegen der sehr geringen Toxizität von Estradiol sind weitergehende toxische Effekte nicht zu erwarten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Die genannten Symptome sind nur vorübergehend. Sie erfordern keine spezifische Behandlung und können durch Dosisreduktion oder Therapieabbruch beseitigt werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Estrogene, ATC-Code: G03CA03

Der Wirkstoff, synthetisches 17 β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch, substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Nach dermalen Applikation von Gynokadin Dosiergel gelangt Estradiol durch transdermale Diffusion direkt in den Blutkreislauf. Durch Vermeidung der ersten Leberpassage kommt es dabei nicht zu der bei oraler Gabe bekannten massiven Metabolisierung zu Estron.

Bei Dauermedikation kann von einer Bioverfügbarkeit zwischen 5 % und 6 % ausgegangen werden.

Verteilung

Bei einmal täglicher Applikation von Gynokadin Dosiergel erreicht der Serumspiegel an Estradiol nach wenigen Tagen ein Gleichgewicht, dessen Höhe dosisabhängig ist.

Bei Auftragung von 1,5 mg Estradiol (entsprechend 2,5 g Gel) lag der mittlere Estradiolspiegel im Bereich von 60–80 pg/ml. Für Estron wurden im Steady State im Mittel ca. 50 pg/ml gemessen. Dies entspricht einem Estron:Estradiol-Verhältnis von ca. 1 und damit dem physiologischen Bereich bei fertilen Frauen vor der Menopause. Bei Anwendung von 5 g Gynokadin Dosiergel (3 mg Estradiol) werden bei gleicher Auftragsfläche wie bei Gabe von 2,5 g Gel um ca. 70 % höhere Blutspiegelwerte erreicht. Die absoluten Estron- und Estradiolspiegel während der Behandlung mit 2,5 g Gynokadin Dosiergel liegen im Bereich der mittleren bis späten Follikelphase eines ovulatorischen Zyklus.

Bei niedrig dosierter Anwendung von Gynokadin Dosiergel (0,75 mg Estradiol, entsprechend 1,25 g Gel) resultierten in 2 multizentrischen, randomisierten, doppel-

blinden Studien mediane Estradiol-Konzentrationen von 32 bzw. 33,5 pg/ml nach 12 Wochen Anwendung. In einer weiteren Pharmakokinetikstudie mit 24 postmenopausalen Frauen und Anwendung von 0,75 mg Estradiol, entsprechend 1,25 g Gel (1 Dosishub Gynokadin Dosiergel), einmal täglich über insgesamt 14 Tage wurde im Zeitverlauf eine mittlere Serumkonzentration (c_{avg}) an Estradiol von 28,3 pg/ml bestimmt und daraus eine täglich verfügbare systemische Wirkstoffmenge von 35,1 μ g Estradiol errechnet.

Biotransformation und Elimination

Estradiol wird vorwiegend in der Leber metabolisiert, wobei neben Estron auch Estriol, beide frei oder als Glucuronide bzw. Sulfate gebunden, entsteht. Sie sind weniger wirksam als Estradiol. Die Ausscheidung von Glucuroniden und Sulfaten erfolgt größtenteils über den Urin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigten Estradiol oder Estradiolvalerat bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Mit Gynokadin Dosiergel wurden Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen durchgeführt.

Bei Kaninchen wurden Dosen von umgerechnet 16–32 μ g/kg Estradiol über 4 Wochen und 100 μ g/kg über 5 Tage dermal aufgetragen, bei Mäusen einmalig 800–1000 μ g/kg, bei Ratten 25–75 μ g/kg über 3–4 Wochen und bei Meerschweinchen 1,5–4 mg/kg mehrfach.

Bei diesen Versuchen traten keine lokalen Unverträglichkeiten auf. Ein signifikanter Anstieg des Uterusgewichts mit den typischen morphologischen Veränderungen einer Estrogenstimulierung war zu beobachten.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, außer denen, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Carbomer 980 NF
Ethanol 96 %
Trolamin
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dosierspender

OP mit 80 g Gel **N 1**

OP mit 240 g Gel (3 \times 80 g) **N 3**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Besins Healthcare Germany GmbH
Mariendorfer Damm 3
12099 Berlin
Telefon: +49 30 408199-0
Telefax: +49 30 408199-100
E-Mail: medizin@besins-healthcare.com
www.besins-healthcare.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

52958.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Juni 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt