

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gynokadin® Gel

0,6 mg/g Gel

Wirkstoff: Estradiol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung von durch 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 hysterektomierten Frauen erfolgen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung Estrogenmangel bedingter Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

In der Regel werden 2,5 g Gynokadin Gel (1,5 mg Estradiol) 1-mal täglich mit Hilfe des beiliegenden Dosierspatels (entsprechend einer „Spatelfüllung“) angewendet.

Patientinnen, die vorher mit oralen Estrogenen behandelt wurden, sollten erst 1 Woche nach Absetzen der Tabletten oder sobald die Beschwerden wieder einsetzen mit der Anwendung von Gynokadin Gel 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 5,0 g Gynokadin Gel entsprechend 2 „Spatelfüllungen“). Abhängig vom Ausmaß der hormonellen Ausfallserscheinungen sollte die Dosierung regelmäßig überprüft werden.

Gynokadin Gel sollte in der Regel zyklisch angewendet werden. Dabei folgt auf jeweils 3 Wochen mit täglicher Anwendung 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 Gel 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 Gel 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 Gel 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 Gel und dem Gestagenpräparat zu regulären Abbruchsblutungen kommen.

Zur Dosierung von Gynokadin Gel wird der beiliegende Dosierspatel benutzt. Gynokadin Gel soll auf eine möglichst große Fläche, vorzugsweise auf Arme und Schultern, aufgebracht werden. Die Normaldosis von 2,5 g Gel sollte jeweils auf den gesamten Arm einschließlich Schulter (ca. 1.500 cm²) aufgetragen und leicht eingerieben werden. Für 5,0 g Gel (2 Spatelfüllungen) sollten beide Arme benutzt werden. Gynokadin Gel sollte nicht im Genitalbereich, auf Brüsten oder Schleimhaut angewendet werden. Soll die Dosis reduziert werden, kann ½ oder ¼ Spatelfüllung aufgetragen werden. Bei Dosiserhöhung können 1 ½ oder 2 Spatelfüllungen angewendet werden.

Das Gel trocknet in wenigen Minuten vollständig und unsichtbar auf der Haut ein. Mit dem Überziehen von Bekleidung sollte deshalb etwa eine Viertelstunde gewartet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, 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 (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben;
- Porphyrie;

- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine 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 Hormonsubstitutionstherapie (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 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. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Gynokadin Gel auftritt bzw. sich verschlechtert:

- 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 zweifachen bis zu einer zwölffachen 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 residueller Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative

study (WHI-Studie) und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa drei Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

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

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

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. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3–3fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. 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 Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen 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 Estrogen-Gestagen-Therapie:

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.

Estrogen-Monotherapie:

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

Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5fach erhöhten Schlaganfallrisiko 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 Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogen-therapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration von thyroxinbindendem Globulin (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) 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, Alpha1-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.

Sonstige Hinweise

Gynokadin Gel hat keine empfängnisverhütende Wirkung.

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

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 P 450 Enzyme induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

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

Bei der transdermalen Anwendung wird der First-pass-Effekt in der Leber umgangen,

so dass transdermal angewandte Estrogene möglicherweise weniger stark als oral gegebene Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

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

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.

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 blutzuckersenkenden Substanzen kann es zur Abschwächung der Wirkung dieser Arzneimittel kommen. Glucosetoleranz-, Blutgerinnungs-, Metyrapon- und Schilddrüsenfunktionstests können beeinflusst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

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

Die meisten zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer Estrogenexposition des Fötus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Gynokadin Gel ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig	(≥ 1/10)
häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
sehr selten	(< 1/10.000)
nicht bekannt	(Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen, die unter der Behandlung mit Gynokadin Gel auftreten können, sind in der Tabelle 1 auf Seite 4 – geordnet nach Organgruppen – aufgeführt.

Hinweis:

Bei der Behandlung mit Gynokadin Gel ohne Gestagene kann es bei Überdosierung zu Durchbruchblutungen kommen.

Bei kombinierter Anwendung von Gynokadin Gel und einem Gestagen tritt in der Regel nach der Gestagenbehandlungsperiode eine Entzugsblutung auf.

Brustkrebs

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

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

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

Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabellen 2 und 3 auf Seite 4

Endometriumkarzinom**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 (sequentiell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95 % KI 0,8–1,2)).

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung von Estrogen-Monarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Die Million Women Study ergab nach 5 Jahren HRT einen zusätzlichen Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

Venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3–3fache 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 der Tabelle 4 auf Seite 5 dargestellt.

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 Unterhautzellgewebes	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		

Tabelle 2

Million Women Study (MWS) – geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nicht-anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	relatives Risiko [#]	zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

[#] Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Tabelle 3

WHI-Studien in USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	relatives Risiko (95 % KI)	zusätzliche Fälle bei 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.

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).

Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5fach 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 5 auf Seite 5

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

- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, 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

Tabelle 4

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

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 nach 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 5

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall nach 5-jähriger HRT-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 haemorrhagischem Schlaganfall unterschieden

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 oraler Einnahme höherer Estrogendosen auftreten.

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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Estrogene

ATC-Code: G03CA03

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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 Eigenschaften

Nach dermalen Applikation von Gynokadin Gel 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.

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.

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

Bei Auftragung von 1,5 mg Estradiol (entspr. 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 Gel (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 Gel liegen im Bereich der mittleren bis späten Follikelphase eines ovulatorischen Zyklus.

Bei niedrig dosierter Anwendung von Gynokadin Gel (0,75 mg Estradiol entspr. 1,25 g Gel) resultierten in 2 multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studien mediane Estradiol-Konzentrationen von 32 bzw. 33,5 pg/ml nach 12 Wochen Anwendung. In einer weiteren Pharmakokinetik-Studie mit 24 postmenopausalen Frauen und Anwendung von 0,75 mg Estradiol entsprechend 1,25 g Gel (½ „Spatelfüllung“ Gynokadin Gel) 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.

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

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 zeigte Estradiol oder Estradiolvalerat bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Föten wurden beobachtet.

Mit Gynokadin Gel 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.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der 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.

Nach Anbruch darf Gynokadin Gel höchstens 3 Monate verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtuben mit Schraubverschluss aus Polyethylen

OP mit 80 g Gel **[N 1]**

OP mit 240 g Gel (3 × 80 g) **[N 3]**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. KADE/BESINS Pharma GmbH
Rigistraße 2
12277 Berlin
Telefon: (030) 720 82-0
Telefax: (030) 720 82-200
E-Mail: info@kade.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

52949.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.06.2005/20.08.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt