

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Gynokadin® Gel dosificador
0,6 mg/g Gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

COMPOSICIÓN

1 g de gel contiene 0,62 mg de hemihidrato de estradiol-(equivalente a 0,6 mg de estradiol).

Otro componente con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,5 g de alcohol (etanol) por dosis de 1,25 g de gel.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel

Gel translúcido, ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Para el tratamiento de los síntomas debido a la disminución de la producción de estradiol por los ovarios durante y después de la menopausia o después de una ooforectomía (síndrome climatérico),
- para el tratamiento de las manifestaciones de regresión en los órganos urinarios y genitales debido a la deficiencia de estrógenos.

Sin embargo, el uso exclusivo de este medicamento (sin la adición regular de progestágenos) para el tratamiento durante y después de la menopausia solo debe realizarse en mujeres histerectomizadas.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tanto para el inicio como para la continuación de un tratamiento de síntomas por deficiencia de estrógenos, se debe aplicar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible (ver sección 4.4).

Por lo general, se aplican 2,5 g de Gynokadin Dosiergel (equivalente a 2 unidades de dosificación) una vez al día.

Las pacientes que previamente fueron tratadas con estrógenos orales deben comenzar a usar Gynokadin Dosiergel una semana después de suspender las tabletas o tan pronto como los síntomas reaparezcan; durante el curso de la terapia, la dosificación debe ajustarse individualmente.

La tensión mamaria se considera un signo de una dosis demasiado alta; el tratamiento debe continuar con una dosis reducida. Si los síntomas no mejoran después de algunas semanas, se puede aumentar la dosis (hasta 5 g de Gynokadin Dosiergel, equivalente a 4 unidades de

dosificación), dependiendo del grado de los síntomas de deficiencia hormonal, la dosificación debe revisarse regularmente.

Gynokadin Dosiergel debe aplicarse generalmente de forma cíclica, siguiendo 3 semanas de aplicación diaria del gel con una semana sin tratamiento. Si aún hay menstruaciones, el inicio del tratamiento debe coincidir con el ciclo y comenzar el 5º día después del inicio de la menstruación. Si ya no hay menstruaciones, se puede comenzar la terapia en cualquier momento.

Una aplicación continua no cíclica de Gynokadin Dosiergel puede realizarse en los casos en que los signos de deficiencia de estrógenos sean demasiado fuertes durante la semana sin tratamiento. La terapia continua también está indicada en mujeres después de la extirpación quirúrgica de los ovarios.

El uso prolongado de Gynokadin Dosiergel durante la menopausia en mujeres con útero intacto debe complementarse con la administración regular adicional de un gestágeno según indicación médica. La toma del gestágeno debe comenzar el 10º día de la aplicación de Gynokadin Dosiergel y continuar durante 12 días hasta el inicio de la semana sin tratamiento (sustitución cíclica). En mujeres con endometrio intacto, puede haber sangrado por privación durante la semana sin tratamiento después de suspender Gynokadin Dosiergel y el preparado de gestágeno. En mujeres histerectomizadas, no se recomienda el añadido de un gestágeno, excepto en casos donde se haya diagnosticado endometriosis (ver sección 4.4).

Forma de administración

Para la dosificación correcta de Gynokadin Dosiergel con el dispensador, se recomienda el siguiente procedimiento: Al presionar el cabezal del dispensador, el chorro de gel sale completamente (equivalente a 1 unidad de dosificación), cada unidad de dosificación contiene 1,25 g de gel. El botón debe presionarse varias veces según la dosificación deseada, luego el gel se aplica y se frota en las áreas de piel correspondientes con los dedos.

Al abrir el dispensador, es posible que la primera dosis no corresponda exactamente a una unidad de dosificación, por lo que se recomienda desechar la primera dosis.

Después de la extracción, el dispensador debe cerrarse siempre.

Del dispensador se pueden extraer 64 dosis individuales (equivalente a 32 días con la dosis normal de 2,5 g de gel (2 unidades de dosificación) al día). Gynokadin Dosiergel debe aplicarse en una superficie lo más grande posible, preferiblemente en brazos y hombros. La dosis normal de 2,5 g de gel (2 unidades de dosificación) debe aplicarse en todo el brazo, incluyendo el hombro (aproximadamente 1500 cm²) y frotarse ligeramente. Para 5 g de gel (4 unidades de dosificación) se deben usar ambos brazos.

Si se debe reducir la dosis, se puede aplicar 1 unidad de dosificación; en caso de aumento de dosis, se pueden aplicar hasta 4 unidades de dosificación.

Después de la aplicación, las manos deben lavarse a fondo con agua y jabón.

Gynokadin Dosiergel no debe aplicarse en el área genital, en los senos o en las mucosas.

El gel se seca completamente e invisiblemente en la piel en 2 a 3 minutos, se debe esperar hasta que se seque antes de vestirse.

Se debe informar a las pacientes que los niños no deben entrar en contacto con la zona del cuerpo donde se ha aplicado el gel de estradiol (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

- Cáncer de mama existente o previo, o sospecha correspondiente;
- Tumor maligno dependiente de estrógenos o sospecha correspondiente (p. ej., carcinoma de endometrio);
- Sangrado genital no aclarado;
- Hiperplasia endometrial no tratada;
- Enfermedades tromboembólicas venosas previas o existentes (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar);
- Enfermedades trombofílicas conocidas (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4);
- Enfermedades tromboembólicas arteriales existentes o recientes (p. ej., angina de pecho, infarto de miocardio);
- Enfermedad hepática aguda o enfermedades hepáticas previas, mientras los valores de las enzimas hepáticas relevantes no se hayan normalizado;
- Porfiria;
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los demás componentes mencionados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) solo debe iniciarse para tratar aquellos síntomas posmenopáusicos que afecten la calidad de vida, los beneficios y riesgos deben evaluarse cuidadosamente al menos una vez al año en cada caso individual, y la TRH solo debe continuarse mientras los beneficios superen los riesgos.

Existen datos limitados para evaluar los riesgos de una TRH en la menopausia prematura, sin embargo, dado que el riesgo absoluto es menor en mujeres más jóvenes, la relación beneficio-riesgo podría ser más favorable en mujeres más jóvenes que en las mayores.

Examen médico/Controles

Antes de iniciar o reanudar una TRH, se debe realizar una historia clínica completa personal y familiar de la paciente, el examen físico (incluyendo abdomen y mamas) debe basarse en estas historias así como en las contraindicaciones y advertencias, durante el tratamiento se recomiendan controles regulares, cuya frecuencia y tipo deben ajustarse a la situación de riesgo individual de la mujer, se debe informar a las mujeres sobre qué cambios en las mamas deben comunicar al médico (ver "Cáncer de mama" más abajo), los exámenes, incluyendo procedimientos de imagen adecuados como la mamografía, deben realizarse de acuerdo con la práctica preventiva actual y las necesidades clínicas de cada mujer.

Situaciones que requieren supervisión

Las pacientes deben ser monitoreadas de cerca si alguna de las siguientes situaciones o enfermedades está presente o ha estado presente anteriormente, o si empeoró durante un embarazo o un tratamiento hormonal previo, se debe considerar que estas situaciones o enfermedades pueden reaparecer o empeorar durante la terapia de sustitución hormonal con Gynokadin Dosiergel:

- Leiomioma (mioma uterino) o endometriosis;
- Factores de riesgo para tromboembolias (ver abajo);
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, p. ej., aparición de carcinoma mamario en parientes de primer grado;
- Hipertensión;
- Enfermedades hepáticas (p. ej., adenoma hepático);
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular;
- Colelitiasis;
- Migraña o dolores de cabeza (severos);
- Lupus eritematoso sistémico (LES); – Hiperplasia endometrial en la historia clínica (ver abajo);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerosis.

Razones para una interrupción inmediata de la terapia

La terapia debe interrumpirse en caso de aparición de una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática;
- Aumento significativo de la presión arterial;
- Aparición de dolores de cabeza tipo migraña;
- Embarazo.

Hiperplasia y cáncer endometrial

En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial aumenta con la monoterapia prolongada con estrógenos, el aumento reportado del riesgo de desarrollar carcinoma endometrial en usuarias de monoterapia con estrógenos varía entre un aumento de 2 a 12 veces, en comparación con mujeres sin TRH, dependiendo de la duración del uso y la dosis de estrógenos (ver sección 4.8), después de finalizar el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años, la administración cíclica adicional de un gestágeno durante al menos 12 días por mes o por ciclo de 28 días o el tratamiento combinado continuo de estrógeno-gestágeno en mujeres con útero intacto compensa el riesgo adicional que representa la monoterapia con estrógenos.

Sangrado intermenstrual y manchado pueden ocurrir durante los primeros meses de tratamiento, si tales sangrados ocurren más tarde durante el curso de la terapia o persisten después de finalizar la terapia, se debe determinar la causa y, si es necesario, realizar una biopsia del endometrio para excluir una enfermedad maligna del endometrio.

Endometriosis

La estimulación ininterrumpida de estrógenos puede llevar a una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis, por lo tanto, se debe considerar administrar un

gestágeno adicional a la terapia de sustitución de estrógenos en los casos en que se haya realizado una histerectomía debido a endometriosis y donde exista endometriosis residual.

Cáncer de mama

Existen evidencias de un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben una THS combinada con estrógenos y gestágenos o una THS solo con estrógenos, este riesgo depende de la duración de la THS.

Terapia combinada con estrógenos y gestágenos:

En el marco del estudio aleatorizado, controlado con placebo, Women's Health Initiative Study (WHI) y un metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos, se observó igualmente un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman una combinación de estrógenos y gestágenos como THS, este riesgo aparece después de aproximadamente 3 (1 – 4) años (ver sección 4.8).

THS solo con estrógenos:

El estudio WHI no mostró un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas bajo monoterapia con estrógenos, los estudios observacionales han mostrado generalmente un aumento leve del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama, que sin embargo fue menor que el riesgo en usuarias de combinaciones de estrógenos y gestágenos (ver sección 4.8).

Los resultados de un gran metaanálisis han mostrado que después de finalizar el tratamiento, el riesgo aumentado disminuye con el tiempo y el tiempo hasta volver al riesgo basal correspondiente a la edad depende de la duración del uso previo de la THS, si la THS se ha utilizado durante más de 5 años, el riesgo puede persistir durante un período de 10 años o más.

Una THS, especialmente un tratamiento combinado con estrógenos y gestágenos, conduce a un aumento de la densidad mamaria en la mamografía, lo que puede afectar negativamente el diagnóstico radiológico del cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho menos común que el cáncer de mama, los hallazgos epidemiológicos de un gran metaanálisis sugieren un ligero aumento del riesgo en mujeres que usan medicamentos de estrógenos solos o combinados con gestágenos como parte de una THS, que se manifiesta dentro de los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de finalizar el tratamiento, algunos otros estudios, incluido el estudio WHI, sugieren que el riesgo correspondiente bajo el uso de una THS combinada es comparable o ligeramente menor (ver sección 4.8).

Tromboembolia venosa

Una THS está asociada con un riesgo aumentado de 1,3 a 3 veces de tromboembolias venosas (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, en el primer año de una THS es más probable que ocurra una TEV que más tarde (ver sección 4.8).

Las pacientes con trombofilia conocida tienen un mayor riesgo de TEV, una THS puede aumentar este riesgo y por lo tanto está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).

Entre los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos se incluyen el uso de estrógenos, mayor edad, cirugías mayores, inmovilización prolongada, sobrepeso significativo (IMC > 30 kg/m²), embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer, no hay consenso sobre el posible papel de las varices en la TEV, como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas preventivas para evitar una TEV después de la cirugía, en caso de inmovilización prolongada tras una cirugía planificada, se recomienda suspender la THS de 4 a 6 semanas antes del procedimiento, el tratamiento solo debe reanudarse cuando la mujer esté completamente movilizada nuevamente.

En mujeres sin antecedentes de TEV, pero con familiares de primer grado que desarrollaron TEV a una edad temprana, se puede considerar un cribado de trombofilia, antes de lo cual se debe asesorar a la paciente sobre la limitada capacidad de este procedimiento para proporcionar información (solo se identifican algunos de los defectos que conducen a una trombofilia), si se detecta un defecto trombofílico y además se conocen trombosis en familiares o el defecto detectado es grave (por ejemplo, deficiencia de antitrombina, proteína S y/o proteína C o una combinación de defectos), una THS está contraindicada (ver sección 4.3).

En pacientes bajo tratamiento permanente con anticoagulantes, se debe evaluar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo antes de usar una THS.

Si se desarrolla una TEV después de comenzar la THS, se debe suspender el medicamento, se debe informar a las pacientes que deben contactar inmediatamente a un médico si notan posibles síntomas de tromboembolia (especialmente hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, dificultad para respirar).

Enfermedad coronaria

No hay evidencia de estudios aleatorizados y controlados que una THS combinada con estrógeno y gestágeno o una monoterapia con estrógeno proteja a las mujeres de un infarto de miocardio, independientemente de si tienen una enfermedad coronaria o no.

Terapia combinada con estrógeno y gestágeno:

El riesgo relativo de enfermedad coronaria es ligeramente mayor con una THS combinada con estrógeno y gestágeno, ya que el riesgo inicial de enfermedad coronaria depende en gran medida de la edad, el número de casos adicionales atribuibles a la THS con estrógeno y gestágeno es muy bajo en mujeres sanas premenopáusicas, pero aumenta con la edad.

THS solo con estrógeno:

En estudios aleatorizados y controlados no se encontraron indicios de un mayor riesgo de enfermedad coronaria en mujeres histerectomizadas bajo monoterapia con estrógeno.

Accidente cerebrovascular isquémico

El tratamiento combinado con estrógeno y gestágeno y la monoterapia con estrógeno están asociados con un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico, el riesgo relativo es independiente de la edad y del tiempo transcurrido desde la menopausia, sin embargo, dado que el riesgo basal de sufrir un accidente cerebrovascular depende en gran medida de la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular para las mujeres bajo una THS aumenta con la edad (ver sección 4.8).

Otras enfermedades

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por lo que las pacientes con disfunción cardíaca o renal deben ser observadas cuidadosamente.

Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deben ser monitoreadas de cerca durante una terapia de sustitución hormonal o con estrógenos, ya que se han reportado casos raros de aumento significativo de triglicéridos en plasma con la consiguiente pancreatitis en relación con la terapia con estrógenos en tales circunstancias.

Los estrógenos administrados exógenamente pueden desencadenar o empeorar los síntomas de un angioedema hereditario y adquirido.

Los estrógenos aumentan la concentración de globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que lleva a un aumento de la hormona tiroidea circulante total, medido por el yodo proteico ligado (PBI), el nivel de T4 (ensayo de columna o radioinmunoensayo) o el nivel de T3 (radioinmunoensayo), la captación de resina T3 está reducida, lo que refleja un aumento de TBG, las concentraciones libres de T4 y T3 no cambian, otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, como la globulina fijadora de corticoides (CBG) y la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que lleva a un aumento de los corticosteroides y hormonas sexuales circulantes, las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas permanecen sin cambios, otras proteínas plasmáticas pueden estar elevadas (angiotensinógeno/sustrato de renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Bajo una THS no mejoran las capacidades cognitivas, hay indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que al inicio de una THS combinada continua o una monoterapia con estrógeno tenían más de 65 años.

Aumentos de ALT

En estudios clínicos con pacientes cuyas infecciones por el virus de la hepatitis C (HCV) fueron tratadas con el régimen de combinación Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir con o sin Ribavirina, se observó un aumento de ALT más de 5 veces el límite superior normal (ULN) significativamente más frecuente en mujeres que usaban medicamentos que contenían etinilestradiol como, por ejemplo, ACO, además, también se observaron aumentos de ALT en pacientes tratados con Glecaprevir/Pibrentasvir o Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir en mujeres que usaban medicamentos que contenían etinilestradiol como ACO, en mujeres que usaban medicamentos con otros estrógenos distintos al etinilestradiol, como estradiol, y Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir con o sin Ribavirina, la tasa de valores elevados de ALT fue similar a la de aquellas que no recibieron estrógenos, debido al número limitado de mujeres que usaron estos otros estrógenos, se debe tener precaución al administrarlos simultáneamente con los siguientes regímenes de combinación:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir con o sin Ribavirina y con Glecaprevir/Pibrentasvir o Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (ver sección 4.5).

Posible transferencia de estradiol a niños

El gel de estradiol puede transferirse accidentalmente de la región de la piel donde se aplicó a los niños, después de la comercialización se han reportado desarrollo mamario y masas en el pecho

en niñas prepúberes, pubertad precoz, ginecomastia y masas en el pecho en niños prepúberes tras una exposición secundaria accidental al estradiol, en la mayoría de los casos estos síntomas desaparecieron tras cesar la exposición al estradiol.

Se debe instruir a las pacientes: – no permitir que otras personas, especialmente niños, entren en contacto con la región de la piel expuesta y cubrir el sitio de aplicación con ropa si es necesario, en caso de contacto, la piel del niño debe lavarse inmediatamente con agua y jabón, – en caso de signos y síntomas (desarrollo mamario u otros cambios sexuales) en un niño que pueda haber estado expuesto accidentalmente al gel de estradiol, consultar a un médico.

Otras indicaciones

Gynokadin Dosiergel no tiene efecto anticonceptivo, si el uso de estradiol es inevitable, se debe realizar una anticoncepción no hormonal.

Este medicamento contiene 0,5 g de alcohol (etanol) por dosis de 1,25 g de gel, en piel dañada puede provocar una sensación de ardor, el medicamento es inflamable hasta que se seque completamente.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los estrógenos puede ser potenciado por el uso simultáneo de sustancias que inducen enzimas metabolizadoras de fármacos, especialmente las enzimas del citocromo P450, entre estas sustancias se incluyen anticonvulsivos (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), ritonavir y nelfinavir tienen propiedades inductoras de enzimas cuando se usan simultáneamente con hormonas esteroides, aunque son conocidos como inhibidores enzimáticos potentes, los medicamentos herbales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos.

Clínicamente, un aumento del metabolismo del estrógeno puede llevar a una disminución del efecto del estrógeno y a cambios en el patrón de sangrado uterino.

En la aplicación transdérmica se evita el efecto de primer paso en el hígado, por lo que los estrógenos aplicados transdérmicamente pueden verse menos afectados por los inductores enzimáticos que las hormonas administradas por vía oral.

La ingesta simultánea de ácido ascórbico y estrógenos puede potenciar el efecto de los estrógenos, mientras que el uso de fenilbutazonas simultáneamente con estrógenos orales puede disminuir su efecto.

Influencia de una THS con estrógenos en otros medicamentos

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina cuando se administran simultáneamente, esto puede afectar el control de las convulsiones, aunque no se ha investigado la posible interacción entre una terapia de reemplazo hormonal y lamotrigina, se supone que existe una interacción similar que puede llevar a una reducción del control de las convulsiones en mujeres que usan ambos medicamentos juntos.

El uso simultáneo de estrógenos orales con metoprolol o imipramina puede llevar a la potenciación o prolongación del efecto de estos principios activos.

El uso simultáneo de estrógenos orales y paracetamol, benzodiazepinas como lorazepam y temazepam, sustancias anticoagulantes y hipoglucemiantes puede llevar a la disminución del efecto de estos medicamentos.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de tolerancia a la glucosa, coagulación sanguínea, metirapona y función tiroidea pueden verse afectadas.

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos antivirales de acción directa (DAAs) y medicamentos que contienen etinilestradiol como ACO

En estudios clínicos con el régimen de combinación Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir con o sin ribavirina contra el VHC, se observó un aumento de ALT superior a 5 veces el límite superior normal (ULN) significativamente más frecuente en mujeres que usaban medicamentos que contenían etinilestradiol como ACO, además, también se observaron aumentos de ALT en pacientes tratados con Glecaprevir/Pibrentasvir o Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir en mujeres que tomaban medicamentos que contenían etinilestradiol como ACO.

Medicamentos antivirales de acción directa (DAAs) y medicamentos que contienen otros estrógenos distintos al etinilestradiol, como el estradiol

En mujeres que usaban medicamentos con otros estrógenos distintos al etinilestradiol, como el estradiol, y Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir con o sin ribavirina, la tasa de valores elevados de ALT fue similar a la de aquellas que no recibieron estrógenos, debido al número limitado de mujeres que usaron estos otros estrógenos, se debe tener precaución al administrarlos simultáneamente con los siguientes regímenes de combinación:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir con o sin ribavirina y con Glecaprevir/Pibrentasvir o Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Gynokadin Dosiergel no está indicado durante el embarazo, si durante el tratamiento con Gynokadin Dosiergel se produce un embarazo, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente, la mayoría de los estudios epidemiológicos disponibles actualmente, que son relevantes en cuanto a la exposición no intencionada del feto a estrógenos, no muestran efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Lactancia

Gynokadin Dosiergel no está indicado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Gynokadin Dosiergel no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Efectos secundarios

Los efectos secundarios que pueden ocurrir durante el tratamiento con Gynokadin Dosiergel se enumeran en la Tabla 1, ordenados por clases de órganos.

Nota:

En el tratamiento con Gynokadin Dosiergel sin gestágenos, una sobredosis puede causar sangrado intermenstrual, en el uso combinado de Gynokadin Dosiergel y un gestágeno, generalmente ocurre un sangrado por privación después del período de tratamiento con gestágeno.

Riesgo de cáncer de mama

En mujeres que han llevado a cabo una terapia combinada de estrógeno-gestágeno durante más de 5 años, el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama se incrementó hasta 2 veces, en usuarias de una monoterapia de estrógeno, el aumento del riesgo es menor que en usuarias de preparados combinados de estrógeno-gestágeno, la magnitud del riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4).

Se presentan estimaciones del riesgo absoluto basadas en los resultados del mayor estudio aleatorizado, controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis hasta la fecha de estudios epidemiológicos prospectivos: Ver Tablas 2, 3 y 4.

Riesgo de cáncer de endometrio

Mujeres posmenopáusicas con útero intacto

Aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero intacto que no usan THS desarrollan cáncer de endometrio, en mujeres con útero intacto no se recomienda el uso de una monoterapia de estrógeno, ya que esto aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4), dependiendo de la duración de la monoterapia de estrógeno y la dosis de estrógeno, el riesgo aumentado de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos fue de 5 a 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1.000 mujeres de entre 50 y 65 años.

La adición de un gestágeno a la monoterapia de estrógeno durante al menos 12 días por ciclo puede evitar este riesgo aumentado, en el estudio Million Women, después de 5 años de uso de una THS combinada (secuencial o continua), el riesgo de cáncer de endometrio no estaba aumentado (RR 1,0 (IC del 95 % 0,8 – 1,2)).

Riesgo de cáncer de ovario

El uso de medicamentos de monoterapia de estrógeno o medicamentos combinados de estrógeno-gestágeno para la THS está asociado con un riesgo ligeramente aumentado de que se diagnostique un cáncer de ovario (ver sección 4.4), un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos muestra un riesgo aumentado de cáncer de ovario para mujeres que actualmente usan THS, en comparación con mujeres que nunca han usado THS (RR 1,43; IC del 95 % 1,31 – 1,56), en mujeres de entre 50 y 54 años que usan THS durante 5 años, ocurre aproximadamente un caso adicional por cada 2.000 usuarias, en mujeres de entre 50 y 54 años que no usan THS, se diagnostican aproximadamente 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres durante un período de 5 años.

Riesgo de tromboembolias venosas

El riesgo de aparición de una tromboembolia venosa (TEV), es decir, una trombosis de las venas profundas de las piernas o de la pelvis o una embolia pulmonar, se incrementa de 1,3 a 3 veces con una THS, la aparición de tal evento es más probable durante el primer año de tratamiento que en los años siguientes de tratamiento (ver sección 4.4), los resultados correspondientes de los estudios WHI se presentan en la tabla 5.

Riesgo de enfermedad coronaria

En usuarias de una THS combinada de estrógeno-progestágeno mayores de 60 años, el riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria está ligeramente aumentado (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de una monoterapia de estrógeno o una terapia combinada de estrógeno-progestágeno está asociado con un aumento de hasta 1,5 veces en el riesgo de un accidente cerebrovascular isquémico, el riesgo de un accidente cerebrovascular hemorrágico no está aumentado con una THS, este riesgo relativo es independiente de la edad o de la duración del uso, sin embargo, dado que el riesgo basal depende en gran medida de la edad, el riesgo total en mujeres bajo una THS aumenta con la edad (ver sección 4.4).

Ver tabla 6.

En relación con un tratamiento de estrógeno-progestágeno se han observado otros efectos adversos: – Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo: eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular; – posible demencia en mujeres mayores de 65 años (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de efectos adversos

La notificación de sospechas de efectos adversos tras la autorización es de gran importancia, permite una vigilancia continua de la relación beneficio-riesgo del medicamento, se insta a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de efecto adverso al Instituto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios, Dpto. de Farmacovigilancia, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Sitio web: www.bfarm.de.

4.9 Sobredosis

a) Síntomas de sobredosis

Tensión y dolor en los senos, flujo cervical, sangrado genital, náuseas y vómitos pueden ser signos de una sobredosis relativa, también pueden ocurrir en niños y niñas jóvenes tras la ingesta de dosis más altas de estrógenos, debido a la muy baja toxicidad del estradiol, no se esperan efectos tóxicos adicionales.

b) Medidas terapéuticas en caso de sobredosis

Los síntomas mencionados son solo temporales, no requieren tratamiento específico y pueden eliminarse mediante la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia, no se conoce un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos, Código ATC: G03CA03

El principio activo, 17 β -estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno, sustituye la pérdida de producción de estrógenos en mujeres menopáusicas y reduce los síntomas asociados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la aplicación dérmica de Gynokadin Dosiergel, el estradiol llega al torrente sanguíneo por difusión transdérmica directa, evitando el primer paso hepático y, por lo tanto, no se produce la metabolización masiva a estrona conocida en la administración oral.

Con medicación continua, se puede asumir una biodisponibilidad entre el 5 % y el 6 %.

Distribución

Con la aplicación diaria de Gynokadin Dosiergel, el nivel sérico de estradiol alcanza un equilibrio en pocos días, cuya altura depende de la dosis; al aplicar 1,5 mg de estradiol (equivalente a 2,5 g de gel), el nivel medio de estradiol estaba en el rango de 60 a 80 pg/ml, para la estrona se midieron en estado estacionario un promedio de aproximadamente 50 pg/ml, lo que corresponde a una relación estrona:estradiol de aproximadamente 1 y, por lo tanto, al rango fisiológico en mujeres fértiles antes de la menopausia; al aplicar 5 g de Gynokadin Dosiergel (3 mg de estradiol) en la misma área de aplicación que con 2,5 g de gel, se alcanzan niveles sanguíneos aproximadamente un 70 % más altos; los niveles absolutos de estrona y estradiol durante el tratamiento con 2,5 g de Gynokadin Dosiergel están en el rango de la fase folicular media a tardía de un ciclo ovulatorio.

Con la aplicación de baja dosis de Gynokadin Dosiergel (0,75 mg de estradiol, equivalente a 1,25 g de gel) resultaron en 2 estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, concentraciones medianas de estradiol de 32 y 33,5 pg/ml después de 12 semanas de aplicación; en otro estudio de farmacocinética con 24 mujeres posmenopáusicas y aplicación de 0,75 mg de estradiol, equivalente a 1,25 g de gel (1 pulsación de dosis de Gynokadin Dosiergel), una vez al día durante un total de 14 días, se determinó una concentración sérica media (cavg) de estradiol de 28,3 pg/ml y se calculó una cantidad diaria disponible de principio activo sistémico de 35,1 μ g de estradiol.

Biotransformación y eliminación

El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado, donde además de estrona también se forma estriol, ambos libres o unidos como glucurónidos o sulfatos, son menos efectivos que el estradiol; la excreción de glucurónidos y sulfatos se realiza principalmente a través de la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Debido a las marcadas diferencias entre las especies de animales de experimentación entre sí y en relación con los humanos, los resultados de las investigaciones experimentales con estrógenos tienen un valor predictivo limitado para su aplicación en humanos.

En animales de experimentación, el estradiol o el valerato de estradiol mostraron un efecto embriotóxico incluso en dosis relativamente bajas; se observaron malformaciones del tracto urogenital y feminización de fetos masculinos.

Se realizaron estudios de toxicidad con Gynokadin Dosiergel en ratones, ratas, cobayas y conejos; en conejos se aplicaron dosis equivalentes a 16-32 µg/kg de estradiol durante 4 semanas y 100 µg/kg durante 5 días de forma dérmica; en ratones una sola vez 800-1000 µg/kg, en ratas 25-75 µg/kg durante 3-4 semanas y en cobayas 1,5-4 mg/kg varias veces; en estos experimentos no se observaron intolerancias locales, se observó un aumento significativo del peso uterino con los cambios morfológicos típicos de una estimulación estrogénica.

Basado en estudios convencionales de toxicidad con administración repetida, genotoxicidad y potencial cancerígeno, los datos preclínicos no revelan peligros especiales para los humanos, aparte de los ya descritos en otras secciones de esta información técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbómero 980 NF, etanol 96 %, trietanolamina, agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Duración de la estabilidad

3 años, estabilidad después de abierto: 3 meses.

6.4 Precauciones especiales para la conservación

Para este medicamento no se requieren condiciones especiales de almacenamiento.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Dispensador dosificador, OP con 80 g de gel N 1, OP con 240 g de gel (3 × 80 g) N 3.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación

El medicamento no utilizado o el material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN

Besins Healthcare Germany GmbH, Mariendorfer Damm 3, 12099 Berlín, Teléfono: +49 30 408199-0, Fax: +49 30 408199-100, Correo electrónico: medizin@besins-healthcare.com, www.besins-healthcare.de.

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN

52958.00.00

9. FECHA DE CONCESIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de concesión de la autorización: 30 de junio de 2005, Fecha de la última renovación de la autorización: 20 de agosto de 2012.

10. FECHA DE LA INFORMACIÓN

Septiembre 2025.

11. LIMITACIÓN DE VENTA

Con receta médica.

Rote Liste Service GmbH, septiembre de 2025, www.fachinfo.de, Mainzer Landstraße 55, 60329 Frankfurt.

Tabla 1

Clase de sistema de órganos	Ocasionalmente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raramente ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muy raramente ($< 1/10.000$)
Enfermedades del sistema nervioso		dolores de cabeza tipo migraña	
Enfermedades oculares			intolerancia a lentes de contacto (posiblemente se requiere un nuevo ajuste de las lentes de contacto)
Enfermedades vasculares			Empeoramiento o inflamación uso de varices; aumento de la presión arterial
Enfermedades del tracto gastrointestinal		Trastornos gastrointestinales (p. ej., náuseas, flatulencias)	
Enfermedades del hígado y de la vesícula biliar		Enfermedades de la vesícula biliar	Colestasis; riesgo aumentado de colelitiasis; Alteraciones de la función hepática
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo	irritaciones locales de la piel (prurito, eritema, erupción cutánea); Cloasma		
Enfermedades de los órganos genitales y de la glándula mamaria	tensión mamaria; flujo vaginal	Mastopatía	
Enfermedades generales y trastornos en el	retención de agua extracelular, formación de		

lugar de administración	edema		
Investigaciones	Aumento de peso		

Tabla 2

El mayor metaanálisis hasta la fecha de estudios epidemiológicos prospectivos
Riesgo estimado adicional de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Edad al inicio de la TRH (años)	Incidenia por 1.000 no usuarias de una TRH durante un período de 5 años (50 – 54 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por 1.000 TRH-Usuarias después de 5 años
---------------------------------	---	-----------------	--

TRH solo con estrógeno

50	13,3	1,2	2,7
----	------	-----	-----

Terapia combinada con estrógeno y gestágeno

50	13,3	1,6	8,0
----	------	-----	-----

* basado en las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en el año 2015 en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Nota: Dado que la incidencia de fondo del cáncer de mama varía según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambia proporcionalmente.

Tabla 3

Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 10 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Edad al inicio de la HRT (años)	Incidenia por 1.000 No usuarias una HRT durante un período de 5 años (50 – 59 años)**	Riesgo relativo	Casos adicionales por 1.000 usuarias de HRT después de 10 años
---------------------------------	---	-----------------	--

HRT solo con estrógeno

50	26,6	1,3	7,1
----	------	-----	-----

Terapia combinada con estrógeno y gestágeno

50	26,6	1,8	20,8
----	------	-----	------

** basado en las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en el año 2015 en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Nota: Dado que la incidencia de fondo del cáncer de mama varía según el país de la UE, también cambia el número de casos adicionales de cáncer de mama proporcionalmente.

Tabla 4

Estudios US-WHI – riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso

Grupo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo placebo durante un período de 5 años	Riesgo relativo (95 % IC)	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante un período durante un período de 5 años (95 % IC)
Monoterapia con estrógenos (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) +
Estrógeno + Gestágeno (CEE + MPA)‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

+ Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un riesgo aumentado de cáncer de mama.

‡ Al limitar el análisis a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, el riesgo no parecía aumentado durante los primeros 5 años de tratamiento: Después de 5 años, el riesgo era mayor que en mujeres no tratadas.

Tabla 5

Estudios WHI – riesgo adicional de TEV tras 5 años de uso

Grupo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo placebo durante un período de 5 años	Riesgo relativo (95 % IC)	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante un período de 5 años
Monoterapia oral con estrógenos***			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Terapia combinada oral de estrógenos y progestágenos			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*** Estudio en mujeres sin útero

Tabla 6

Estudios combinados de WHI – riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico**** después de

5 años de uso	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Riesgo relativo (95 % IC)	Casos adicionales por 1.000 usuarias de TRH durante 5 años
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

**** No se distinguió entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

Transtoyou