

1. RAVIMI NIMETUS

Gynokadin® Doseerimisgeel
0,6 mg/g geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g geel sisaldab 0,62 mg östradioolhemihü-drati (vastab 0,6 mg östradioolile).
Muud teadaoleva toimega koostisosad
See ravim sisaldab 0,5 g alkoholi (etanool) 1,25 g geeli annuse kohta.
Täielik loetelu muudest koostisosadest vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Geel
Läbipaistev, kergelt opalestseeruv geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Munasarjade östradioolitootmise vähenemisest tingitud kaebuste raviks menopausi ajal ja pärast seda või pärast ooforektoomiat (klimakteeriline sündroom),
- östrogeenipuudusest tingitud urogenitaaltrakti taandarengunähtude raviks.

Selle ravimi ainukasutamine (ilma regulaarse gestageenide lisamiseta) menopausi ajal ja ka pärast seda on lubatud ainult hüsterektomiat läbinud naistel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Nii östrogeenipuudusest tingitud sümptomite ravi alustamiseks kui ka jätkamiseks tuleb kasutada madalaimat efektiivset annust võimalikult lühikese raviperioodi jooksul (vt lõik 4.4).

Tavaliselt kasutatakse 2,5 g Gynokadin doseerimisgeeli (vastab 2 doseerimisühikule) üks kord päevas.

Patsiendid, keda on varem ravitud suukaudsete östrogeenidega, peaksid alustama Gynokadin doseerimisgeeli kasutamist nädal pärast tablettide ärajätmist või niipea, kui sümptomid taas ilmnevad; edasise ravi käigus tuleb annust individuaalselt kohandada.

Rindade pinge peetakse märgiks liiga kõrgest annusest, ravi tuleks jätkata vähendatud annusega; kui sümptomid ei parane mõne nädala jooksul, võib annust suurendada (kuni 5 g Gynokadin doseerimisgeeli, vastab 4 doseerimisühikule), sõltuvalt hormonaalsete puudulikkuse sümptomite ulatusest tuleks annust regulaarselt üle vaadata.

Gynokadin doseerimisgeeli tuleks tavaliselt kasutada tsükliliselt, pärast 3 nädalat igapäevast geeli kasutamist järgneb ravivaba nädal; kui menstruatsioonid on veel olemas, tuleks ravi algus kohandada tsükliga ja alustada 5. päeval pärast menstruatsiooni algust; kui menstruatsioonid enam ei esine, võib ravi alustada suvalisel ajal.

Katkematu mittetsükliline Gynokadin doseerimisgeeli kasutamine võib toimuda juhtudel, kui östrogeenipuuduse sümptomid on ravivabal nädalal liiga tugevad; pidev ravi on näidustatud ka naistel pärast munasarjade kirurgilist eemaldamist.

Gynokadin doseerimisgeeli pikaajaline kasutamine menopausi ajal tuleks naistel, kellel on säilinud emakas, täiendada arsti juhiste kohaselt täiendava regulaarse gestageeni manustamisega; gestageeni võtmine peaks algama 10. päeval pärast Gynokadin doseerimisgeeli kasutamist ja kestma 12 päeva kuni ravivaba nädala alguseni (tsükliline asendusravi); säilinud emaka limaskestaga naistel võib ravivabal nädalal pärast Gynokadin doseerimisgeeli ja gestageenipreparaadi ärajätmist esineda regulaarseid katkestusveritsusi; hüsterektoomiat läbinud naistel ei ole gestageeni lisamine soovitatav, välja arvatud juhtudel, kui on diagnoositud endometriooos (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Gynokadin doseerimisgeeli korrektseks doseerimiseks doseerimispumbaga soovitatakse järgmist toimimisviisi: Doseerimispea allasurumisel väljub geelijuga täielikult (vastab 1 doseerimisühikule), iga doseerimisühik sisaldab 1,25 g geeli; soovitud annuse saamiseks tuleb nuppu vajutada mitu korda, seejärel kantakse geel sõrmedega vastavatele nahapiirkondadele ja hõõrutakse sisse.

Doseerimispumba avamisel on võimalik, et esimene annus ei vasta täpselt ühele doseerimisühikule, seetõttu on soovitatav esimene annus ära visata.

Pärast kasutamist tuleb doseerimispump alati sulgeda.

Doseerimispumbast saab võtta 64 üksikannust (vastab 32 päevale, kui kasutada tavalist annust 2,5 g geeli (2 doseerimisühikut) päevas); Gynokadin doseerimisgeel tuleks kanda võimalikult suurele pinnale, eelistatavalt käsivartele ja õlgadele. Tavaline annus 2,5 g geeli (2 doseerimisühikut) tuleks kanda kogu käsivarrele, kaasa arvatud õlg (umbes 1500 cm²), ja kergelt sisse hõõruda; 5 g geeli (4 doseerimisühikut) puhul tuleks kasutada mõlemat kätt.

Kui annust tuleb vähendada, võib kasutada 1 doseerimisühikut; annuse suurendamisel võib kasutada kuni 4 doseerimisühikut.

Pärast kasutamist tuleb käed põhjalikult pesta vee ja seebiga.

Gynokadin doseerimisgeeli ei tohi kasutada suguelundite piirkonnas, rindadel ega limaskestadel.

Geel kuivab täielikult ja nähtamatult nahal 2–3 minuti jooksul; riiete selga panemist tuleks oodata kuni kuivamiseni.

Patsiente tuleks teavitada, et lapsed ei tohiks puutuda kokku kehapiirkonnaga, kuhu on kantud östradioolgeel (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Olemasolev või varasem rinnavähk või selle kahtlus;
- östrogeenist sõltuv pahaloomuline kasvaja või selle kahtlus (nt endomeetriumi vähk);

- selgitamata veritsus suguelundite piirkonnas;
- ravimata endomeetriumi hüperplaasia;
- varasemad või olemasolevad venoossed trombemboolilised haigused (süvaveenide tromboos, kopsuemboolia);
- teadaolevad trombofiilsed haigused (nt valgu C, valgu S või antitrombiini puudus, vt lõik 4.4);
- olemasolevad või hiljuti esinenud arteriaalsed trombemboolilised haigused (nt stenokardia, müokardiinfarkt);
- äge maksahaigus või varasem maksahaigus, kuni asjakohased maksaensüümide väärtused pole normaliseerunud;
- Porfüüria;
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 nimetatud muude koostisosade suhtes.

4.4 Erilised hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hormoonasendusravi (HAR) tuleks alustada ainult selliste postmenopausaalsete kaebuste raviks, mis halvendavad elukvaliteeti, kasu ja riske tuleks igal üksikjuhul vähemalt kord aastas hoolikalt kaaluda, HAR-i tuleks jätkata ainult seni, kuni kasu kaalub üles riskid.

On olemas ainult piiratud andmed HAR-i riskide hindamiseks enneaegse menopausi korral, kuid kuna absoluutne risk on noorematel naistel madalam, võib kasu-riski suhe noorematel naistel olla soodsam kui vanematel.

Meditiiniline läbivaatus/kontrolluuringud

Enne HAR-i alustamist või taasalustamist tuleb koguda patsiendi täielik isiklik ja perekondlik anamnees, füüsiline läbivaatus (sealhulgas kõht ja rinnad) peaks lähtuma nendest anamneesidest ning vastunäidustustest ja hoiatustest, ravi ajal soovitatakse regulaarseid kontrolluuringuid, mille sagedus ja laad sõltuvad naise individuaalsest riskisituatsioonist, naise tuleks teavitada, milliseid rindade muutusi nad peavad arstile teatama (vt „Rinnavähk“ allpool), uuringud, sealhulgas sobivad pildistamismeetodid nagu mammograafia, tuleb läbi viia vastavalt praegu kehtivale ennetuspraktikale ja iga naise kliinilistele vajadustele.

Olukorrad, mis vajavad jälgimist

Patsiente tuleks hoolikalt jälgida, kui esineb või on esinenud mõni järgmistest olukordadest või haigustest või kui need on raseduse või varasema hormoonravi ajal halvenenud, tuleks arvestada, et need olukorrad või haigused võivad hormoonasendusravi ajal Gynokadin Doseerimisgeeliga uuesti ilmneda või halveneda:

- Leiomüoom (emakafibroid) või endometrioos;
- Trombemboolia riskifaktorid (vt allpool);
- Östrogeenist sõltuvate kasvajate riskifaktorid, nt. esimese astme sugulastel esinev rinnavähk;
- Hüpertensioon;
- Maksahaigused (nt. maksaadenoom);
- Diabeet mellitus koos veresoonte osalusega või ilma;
- Sapikivitõbi;
- Migreen või (tugevad) peavalud;
- Süsteemne erütematoosluupus (SLE); – Endomeetriumi hüperplaasia anamneesis (vt allpool);
- Epilepsia;
- Astma;
- Otoskleroos.

Põhjused ravi koheseks katkestamiseks

Ravi tuleb katkestada vastunäidustuse ilmnemisel ning järgmistel juhtudel:

- Kollatõbi või maksafunktsiooni halvenemine;
- Märkimisväärne vererõhu tõus;
- Migreenilaadsete peavalude tekkimine;
- Rasedus.

Endomeetriumi hüperplaasia ja -vähk

Intaktse emakaga naistel on östrogeenmonoteraapia pikaajalisel kasutamisel suurenenud risk endomeetriumi hüperplaasia ja -kartsinoomi tekkeks, östrogeenmonoteraapia kasutajatel endomeetriumi riski suurenemine on teatatud vahemikus 2-kordsest kuni 12-kordse suurenenemiseni võrreldes naistega, kes ei kasuta HRT-d, sõltuvalt kasutamise kestusest ja östrogeeni annusest (vt lõik 4.8), pärast ravi lõpetamist võib risk püsida suurenenud vähemalt 10 aastat, täiendav progestageeni tsükliline manustamine vähemalt 12 päeva kuus või iga 28-päevase tsükli jooksul või pidev kombineeritud östrogeen-progestageeni ravi intaktse emakaga naistel kompenseerib östrogeenmonoteraapiast tulenevat lisarisk.

Läbimurde- ja määrimisverejooksud võivad esineda ravi esimestel kuudel, kui sellised verejooksud ilmnevad hiljem ravi käigus või püsivad pärast ravi lõppu, tuleb kindlaks teha põhjus ja vajadusel teha endomeetriumi biopsia, et välistada endomeetriumi pahaloomuline haigus.

Endometriosis

Takistamatu östrogeenstimulatsioon võib viia järelejäänud endometriosisikoldete premaliigse või maliigse transformatsioonini, seetõttu tuleks kaaluda gestageeni lisamist östrogeenasendusravile juhtudel, kus endometriosisi tõttu on tehtud hüsterektoomia ja esineb järelejäänud endometriosis.

Rinnavähk

On tõendeid suurenenud rinnavähiriskist naistel, kes saavad kombineeritud HRT-d östrogeeni ja gestageeniga või ainult östrogeeniga HRT-d, see risk sõltub HRT kestusest.

Kombineeritud ravi östrogeeni ja gestageeniga:

Randomiseeritud, platseebokontrollitud uuringus Women's Health Initiative Study (WHI) ja prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute metaanalüüsis leiti suurenenud rinnavähirisk naistel, kes võtavad östrogeeni ja gestageeni kombinatsiooni HRT-na, see risk ilmneb umbes 3 (1–4) aasta pärast (vt lõik 4.8).

HRT ainult östrogeeniga:

WHI-uuring ei näidanud suurenenud rinnavähiriski hüsterektoomiaga naistel, kes said östrogeenmonoteraapiat, vaatlusuuringud on enamasti näidanud veidi suurenenud rinnavähidiagnoosi riski, mis oli siiski madalam kui östrogeen-gestageeni kombinatsioonide kasutajatel (vt lõik 4.8).

Suure metaanalüüsi tulemused on näidanud, et pärast ravi lõppu väheneb suurenenud risk aja jooksul ja aeg, mis kulub vanusele vastava algse riski taastumiseni, sõltub HRT eelneva kasutamise kestusest, kui HRT-d on kasutatud üle 5 aasta, võib risk püsida 10 aastat või kauem.

HRT, eriti kombineeritud ravi östrogeenide ja gestageenidega, põhjustab mammograafias suurenenud rinnatihedust, mis võib kahjustada radioloogilist rinnavähi diagnostikat.

Munasarjavähk

Munasarjavähk on palju harvem kui rinnavähk, suure metaanalüüsi epidemioloogilised andmed viitavad veidi suurenenud riskile naistel, kes kasutavad HRT raames östrogeen-monopreparaate või kombineeritud östrogeen-gestageenpreparaate, mis ilmneb 5 kasutusaasta jooksul ja väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist, mõned täiendavad uuringud, sealhulgas WHI-uuring, viitavad sellele, et vastav risk kombineeritud HRT kasutamisel on võrreldav või veidi väiksem (vt lõik 4.8).

Venoosne trombemboolia

HRT on seotud 1,3- kuni 3-kordse suurenenud riskiga venoossete trombembooliate (VTE) tekkeks, s.t. süvaveenitrombooside või kopsuembooliate tekkeks, HRT esimesel aastal on VTE esinemine tõenäolisem kui hiljem (vt lõik 4.8).

Tuntud trombofiiliaga patsientidel on suurenenud VTE risk, HRT võib seda riski suurendada ja on seetõttu nendele patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Üldiselt tunnustatud VTE riskifaktorite hulka kuuluvad östrogeenide kasutamine, vanem iga, suuremad operatsioonid, pikem immobilisatsioon, märkimisväärne ülekaal ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ja vähk, varikooside võimalikku rolli VTE-s ei ole konsensus, nagu kõigi operatsioonijärgsete patsientide puhul, tuleb kaaluda ennetusmeetmeid VTE vältimiseks pärast operatsiooni, pikema immobilisatsiooni korral pärast plaanilist operatsiooni on soovitatav HRT katkestada 4 kuni 6 nädalat enne protseduuri, ravi tuleks jätkata alles siis, kui naine on täielikult mobiliseeritud.

Naistel, kellel ei ole VTE ajalugu, kuid kellel on esimese astme sugulased, kes on noores eas VTE-d põdenud, võib kaaluda trombofiilia sõeluuringut, enne tuleks patsienti põhjalikult teavitada selle protseduuri piiratud tõendusväärtusest (tuvastatakse ainult osa defektidest, mis viivad trombofiiliani), kui avastatakse trombofiilne defekt ja lisaks on sugulastel teada tromboosid või on avastatud defekt tõsine (nt antitrombiini, valk S ja/või valk C puudus või defektide kombinatsioon), on HRT vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Patsientidel, kes saavad püsivat antikoagulantravi, tuleks enne HRT kasutamist hoolikalt kaaluda kasu-riski suhet.

Kui HRT alustamise järel tekib VTE, tuleb ravim lõpetada, patsiente tuleb teavitada, et nad võtaksid kohe ühendust arstiga, kui nad märkavad võimalikke trombemboolia sümptomeid (eriti valulik jala turse, äkiline valu rinnus, hingeldus).

Koronaarne südamehaigus

Puuduvad tõendid randomiseeritud, kontrollitud uuringutest, et kombineeritud HRT östrogeeni ja gestageeniga või östrogeeni monoterapia kaitseks naisi müokardiinfarkti eest, sõltumata sellest, kas neil on koronaarne südamehaigus või mitte.

Kombineeritud ravi östrogeeni ja gestageeniga:

Koronaarse südamehaiguse suhteline risk on kombineeritud HRT korral östrogeeni ja gestageeniga veidi suurenenud, kuna koronaarse südamehaiguse algne risk on suuresti vanusest sõltuv, on täiendavate juhtumite arv, mis on seotud HRT-ga östrogeeni ja gestageeniga, premenopausaalsetel tervetel naistel väga väike, kuid see arv suureneb vanuse kasvades.

HRT ainult östrogeeniga:

Randomiseeritud, kontrollitud uuringutes ei leitud tõendeid suurenenud koronaarse südamehaiguse riski kohta hüsterektoomiat läbinud naistel, kes said östrogeeni monoterapiat.

Isheemiline insult

Kombineeritud ravi östrogeeni ja gestageeniga ning östrogeeni monoterapiat on seotud kuni 1,5-kordse suurenenud isheemilise insuldi riskiga, suhteline risk on sõltumatu vanusest ja menopausist möödunud ajast, kuna aga insuldi algne risk on suuresti vanusest sõltuv, suureneb insuldi kogurisk naistel HRT korral vanuse kasvades (vt lõik 4.8).

Muud haigused

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, seetõttu tuleb südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente hoolikalt jälgida.

Naisi, kellel on eelnevalt esinenud hüpertriglütserideemia, tuleb östrogeeni- või hormoonasendusravi ajal tihedalt jälgida, kuna östrogeeniraviga seoses on sellistes tingimustes harva teatatud plasma triglütseriidide tugeva tõusu juhtudest, mille tagajärjeks on pankreatiit.

Eksogeenselt manustatud östrogeenid võivad esile kutsuda või süvendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.

Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (TBG) kontsentratsiooni, mille tulemusena suureneb kogu ringleva kilpnäärmehormooni hulk, mida mõõdetakse proteiiniga seotud joodi (PBI), T4 taseme (kolonni- või radioimmuunanalüüs) või T3 taseme (radioimmuunanalüüs) abil, T3-vaigu omastamine on vähenenud, mis peegeldab TBG tõusu, vabad T4- ja T3-kontsentratsioonid ei muutu, teised seondumisvalgud võivad seerumis olla suurenenud, nagu kortikoidi siduv globuliin (CBG) ja suguhormoone siduv globuliin (SHBG), mis viib ringlevate kortikosteroidide ja suguhormoonide suurenemiseni, vabad või bioloogiliselt aktiivsed hormoonikontsentratsioonid jäävad muutumatuks, teised plasmavalgud võivad olla suurenenud (angiotensiinogeen/reniinsubstraat, alfa-1-antitrüpsiin, tseruloplasmiin).

HRT ajal ei parane kognitiivsed võimed, on tõendeid suurenenud tõenäolise dementsuse riski kohta naistel, kes olid pideva kombineeritud HRT või östrogeeni monoterapiat alustamisel vanemad kui 65 aastat.

ALAT-i tõusud

Kliinilistes uuringutes patsientidega, kellel oli C-hepatiidi viirusinfektsioon (HCV) ja keda raviti kombinatsioonirežiimiga Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ja Dasabuvir koos ribaviriiniga või ilma, esines ALAT-i tõus üle 5-kordse ülemise normi piiri (ULN) oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etinüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid nagu KHK, samuti täheldati ALAT-i tõusu naistel, kes kasutasid Glecaprevir/Pibrentasvir või Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, naistel, kes kasutasid teisi östrogeene kui etinüülöstradiool, nagu näiteks östradiool, ja

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ja Dasabuvir koos ribaviriiniga või ilma, oli ALAT-i tõusude määr sarnane nendega, kes ei saanud üldse östrogeene, kuna nende teiste östrogeenide kasutajate arv oli piiratud, tuleb siiski olla ettevaatlik nende kombinatsioonirežiimide samaaegsel manustamisel: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ja Dasabuvir koos ribaviriiniga või ilma ning Glecaprevir/Pibrentasvir või Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (vt lõik 4.5).

Võimalik östradiooli ülekandumine lastele

Östradiooligeel võib kogemata kanduda nahapiirkonnast, kuhu see on kantud, lastele, turuletulekujärgselt on teatatud prepuberteedialiste tüdrukute rinnanäärmete arengust ja rinnanäärmete tihenemisest, prepuberteedialistel poistel varajasest puberteedist, günekomastiast ja rinnanäärmete tihenemisest pärast juhuslikku sekundaarset kokkupuudet östradiooliga, enamikul juhtudel taandusid need sümptomid pärast östradiooliga kokkupuute lõpetamist.

Patsiente tuleks juhendada: – mitte lubama teistel inimestel, eriti lastel, puutuda kokku kokkupuutunud nahapiirkonnaga ja vajadusel katma manustamiskoha riietega, kokkupuute korral tuleks lapse nahk kohe veega ja seebiga pesta, – kui lapsel, kes on võib-olla juhuslikult östradiooligeeliga kokku puutunud, ilmnevad märgid ja sümptomid (rinnanäärmete areng või muud seksuaalsed muutused), pöörduma arsti poole.

Muud märkused

Gynokadin Dosiergel ei oma rasestumisvastast toimet, kui östradiooli kasutamine on vältimatu, tuleks rakendada mittehormonaalset kontratseptsiooni.

See ravim sisaldab 0,5 g alkoholi (etanooli) 1,25 g geeli annuse kohta, kahjustatud nahal võib see põhjustada põletustunnet, ravim on süttiv, kuni see on täielikult kuivanud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Östrogeenide metabolismi võib tugevdada samaaegne kasutamine ainetega, mis indutseerivad ravimite metaboliseerivaid ensüüme, eriti tsütokroom P450 ensüüme, nende ainete hulka kuuluvad krambivastased ained (nt fenobarbitaal, fenütoin, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ained (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens), ritonaviir ja nelfinaviir omavad, kui neid kasutatakse samaaegselt steroidhormoonidega, ensüüme stimuleerivaid omadusi, kuigi nad on tuntud kui tugevad ensüümi inhibiitorid, taimseid ravimeid, mis sisaldavad naistepuna (*Hypericum perforatum*), võivad indutseerida östrogeenide metabolismi.

Kliiniliselt võib suurenenud östrogeenide metabolism viia östrogeeni toime vähenemiseni ja emaka veritsusmusteri muutusteni.

Transdermaalse kasutamise korral möödutakse maksa esmase läbimise efektist, seega võivad transdermaalselt manustatud östrogeenid olla vähem mõjutatud ensüümide indutseerijatest kui suukaudselt manustatud hormoonid.

Askorbiinhappe ja östrogeenide samaaegne manustamine võib tugevdada östrogeenide toimet, samas kui fenüülbutasoonide samaaegne kasutamine suukaudsete östrogeenidega võib nende toimet vähendada.

Östrogeenide hormoonasendusravi mõju teistele ravimitele

On näidatud, et östrogeeni sisaldavad hormonaalsed kontratseptiivid vähendavad lamotrigiini plasmakontsentratsioone märkimisväärselt, kuna indutseerivad lamotrigiini glükuroniseerimist, see võib mõjutada krampide kontrolli, kuigi hormoonasendusravi ja lamotrigiini võimalikke koostoimeid ei ole uuritud, eeldatakse, et sarnane koostoime esineb, mis võib naistel, kes kasutavad mõlemat ravimit koos, viia krampide kontrolli vähenemiseni.

Suukaudsete östrogeenide ja metoprolooli või imipramiini samaaegne kasutamine võib viia nende toime tugevnenemiseni või pikenemiseni.

Suukaudsete östrogeenide ja paratsetamooli, bensodiasepiinide nagu lorasepaam ja temasepaam, verehüübimist vähendavate ja veresuhkru taset alandavate ainete samaaegne kasutamine võib viia nende ravimite toime nõrgenemiseni.

Laboriuuringud

Glükoositaluvuse, verehüübimise, metüraconi ja kilpnäärme funktsiooni testid võivad olla mõjutatud.

Farmakodünaamilised koostoimed

Otsese toimega viirusevastased ravimid (DAA-d) ja etinüülöstradioli sisaldavad ravimid nagu KHK

Kliinilistes uuringutes kombinatsioonirežiimiga ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir ja dasabuviir koos või ilma ribaviriiniga HCV vastu esines ALAT tõus üle 5 korra üle normi ülemise piiri (ULN) märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etinüülöstradioli sisaldavaid ravimeid nagu KHK, lisaks täheldati ka ALAT tõusu naistel, kes said ravi glekapreviir/pibrentasviir või sofosbuviir/velpatasviir/voxilapreviir, kes kasutasid etinüülöstradioli sisaldavaid ravimeid nagu KHK.

Otsese toimega viirusevastased ravimid (DAA-d) ja ravimid, mis sisaldavad teisi östrogeene kui etinüülöstradiol, nagu näiteks östradiol

Naistel, kes kasutasid ravimeid teiste östrogeenidega kui etinüülöstradiol, nagu näiteks östradiol, ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir ja dasabuviir koos või ilma ribaviriiniga, oli ALAT väärtuste tõus sarnane nendega, kes ei saanud üldse östrogeene, siiski, kuna nende teiste östrogeenide kasutajate arv oli piiratud, tuleb olla ettevaatlik nende kombinatsioonirežiimide samaaegsel manustamisel: ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir ja dasabuviir koos või ilma ribaviriiniga ja glekapreviir/pibrentasviir või sofosbuviir/velpatasviir/voxilapreviir (vt lõik 4.4).

4.6 Fertilitet, rasedus ja imetamine

Rasedus

Gynokadin Dosiergel ei ole raseduse ajal näidustatud, kui Gynokadin Dosiergel-ravi ajal tekib rasedus, tuleb ravi kohe katkestada, enamik praegu kättesaadavatest epidemioloogilistest uuringutest, mis on olulised loote tahtmatu östrogeeniga kokkupuute osas, ei näita teratogeenseid ega fetotoksilisi toimeid.

Imetamise aeg

Gynokadin Dosiergel ei ole imetamise ajal näidustatud.

4.7 Mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele

Gynokadin Dosiergel ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mis võivad ilmuda Gynokadin Dosiergel-ravi ajal, on loetletud tabelis 1 – jaotatud elundiklasside järgi.

Märkus:

Gynokadin Dosiergel-ravi ilma gestageenideta võib üleannustamise korral põhjustada läbimurdeveritsusi, Gynokadin Dosiergel ja gestageeni kombineeritud kasutamisel tekib tavaliselt pärast gestageenravi perioodi ärajäämaveritsus.

Rinnavähi risk

Naistel, kes on teinud kombineeritud östrogeen-gestageenravi üle 5 aasta, oli rinnavähi diagnoosimise risk kuni 2 korda suurem, östrogeen-monoteraapia kasutajatel on riski suurenemine väiksem kui östrogeen-gestageeni kombinatsioonpreparaatide kasutajatel, riski suurus sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).

Esitatakse absoluutse riski hinnangud, mis põhinevad suurima randomiseeritud, platseebokontrollitud uuringu (WHI-uuring) ja seni suurima prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute metaanalüüsi tulemustel: Vt tabelid 2, 3 ja 4.

Endomeetriumi risk

Postmenopausis naised, kellel on intaktne emakas

Umbes 5-1 000-st intaktse emakaga naisest, kes ei kasuta HRT-d, tekib endomeetriumi risk, intaktse emakaga naistel ei soovitata kasutada östrogeen-monoteraapiat, kuna see suurendab endomeetriumi riski (vt lõik 4.4), sõltuvalt östrogeen-monoteraapia kestusest ja östrogeeni annusest oli epidemioloogilistes uuringutes endomeetriumi risk suurenenud risk 5 kuni 55 lisadiagnoositud juhtumit 1 000 naise kohta vanuses 50 kuni 65 aastat. Gestageeni lisamine östrogeen-monoteraapiale vähemalt 12 päeva tsükli kohta võib seda suurenenud riski vältida, Million Women Study uuringus ei olnud pärast 5-aastast kombineeritud HRT (järjestikune või pidev) kasutamist endomeetriumi risk suurenenud (RR 1,0 (95% CI 0,8 – 1,2)).

Gestageeni lisamine östrogeeni monoteraapiale vähemalt 12 päevaks tsükli jooksul võib seda suurenenud riski vältida, Million Women Study uuringus ei olnud pärast 5-aastast kombineeritud HRT (järjestikune või pidev) kasutamist endomeetriumi risk suurenenud (RR 1,0 (95 %-CI 0,8 – 1,2)).

Munasarjavähi risk

Östrogeen-monopreparaatide või kombineeritud östrogeen-progestageenpreparaatide kasutamine HRT jaoks on seotud veidi suurenenud riskiga, et diagnoositakse munasarjavähk (vt lõik 4.4), 52 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsist selgub suurenenud munasarjavähi risk naistel, kes praegu kasutavad HRT-d, võrreldes naistega, kes pole kunagi HRT-d kasutanud (RR 1,43; 95% CI 1,31 – 1,56), 50–54-aastastel naistel, kes kasutavad HRT-d 5 aastat, esineb umbes üks lisajuhtum iga 2000 kasutaja kohta, 50–54-aastastel naistel, kes ei kasuta HRT-d, diagnoositakse 5-aastase perioodi jooksul umbes 2 munasarjavähi juhtumit iga 2000 naise kohta.

Venoosse trombemboolia risk

Venoosse trombemboolia (VTE), s.t. süvaveenide tromboosi või kopsuemboolia risk on HRT kasutamisel 1,3- kuni 3-kordne, sellise sündmuse esinemine on tõenäolisem esimese raviaasta jooksul kui järgnevatel raviaastatel (vt lõik 4.4), WHI-uuringute tulemused on esitatud tabelis 5.

Koronaarhaiguse risk

Üle 60-aastastel kombineeritud östrogeeni-progestageeni HRT kasutajatel on koronaarhaiguse risk veidi suurenenud (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi risk

Östrogeeni monoterapia või kombineeritud östrogeeni-progestageeni ravi on seotud kuni 1,5-kordse isheemilise insuldi riski suurenemisega, hemorraagilise insuldi risk HRT kasutamisel ei suurene, see suhteline risk on sõltumatu vanusest või kasutusajast, kuid kuna algne risk sõltub tugevalt vanusest, suureneb HRT kasutavate naiste üldine risk vanuse kasvades (vt lõik 4.4).

Vt tabel 6.

Östrogeeni-progestageeni ravi kontekstis on täheldatud muid kõrvaltoimeid: – Naha- ja nahaaluskoe haigused: erüteem multiforme, erüteem nodosum, vaskulaarne purpur; – tõenäoline dementsus üle 65-aastastel naistel (vt lõik 4.4).

Kahtlustatavate kõrvaltoimete teatamine

Kahtlustatavate kõrvaltoimete teatamine pärast müügiloa andmist on väga oluline, see võimaldab ravimi kasu-riski suhte pidevat jälgimist, tervishoiutöötajad on kutsutud teatama igast kahtlustatavast kõrvaltoimest Saksamaa Ravimiametile, osakond Farmakovigilants, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, veebisait: www.bfarm.de.

4.9 Üleannustamine

a) Üleannustamise sümptomid

Rindade pinget ja valu, emakakaela voolus, genitaalverejooks, iiveldus ja oksendamine võivad olla suhtelise üleannustamise tunnused, need võivad esineda ka lastel ja noortel tüdrukutel pärast suuremate östrogeeniannuste manustamist, kuna estradiooli toksilisus on väga madal, ei ole oodata edasisi toksilisi toimeid.

b) Üleannustamise ravi

Nimetatud sümptomid on ajutised, need ei vaja spetsiifilist ravi ja võivad kaduda annuse vähendamise või ravi katkestamisega, spetsiifiline antidoot ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Östrogeenid, ATC-kood: G03CA03

Toimeaine, sünteetiline 17 β -estradiool, on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese kehas toodetava estradiooliga, asendab menopausis naistel östrogeenitootmise kaotust ja leevendab sellega seotud vaevusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Gynokadin Doseerimisgeeli nahale kandmist jõuab östradiool transdermaalse difusiooni teel otse vereringesse, vältides esimest maksapassaaži, mistõttu ei toimu suukaudsele manustamisele iseloomulikke massiivsete metabolismi östrooniks.

Pikaajalise ravi korral võib eeldada biosaadavust vahemikus 5% kuni 6%.

Jaotumine

Gynokadin Doseerimisgeeli igapäevasel manustamisel saavutab östradiooli seerumitase mõne päeva pärast tasakaalu, mille kõrgus sõltub annusest; 1,5 mg östradiooli (vastab 2,5 g geelile) manustamisel oli keskmine östradioolitase vahemikus 60–80 pg/ml, östrooni puhul mõõdeti tasakaaluolekus keskmiselt umbes 50 pg/ml, mis vastab östrooni ja östradiooli suhtele umbes 1, mis on füsioloogiline vahemik fertiilsetel naistel enne menopausi; 5 g Gynokadin Doseerimisgeeli (3 mg östradiooli) manustamisel saavutatakse sama manustamispinna korral kui 2,5 g geeli manustamisel umbes 70% kõrgemad vere tase, absoluutne östrooni ja östradiooli tase 2,5 g Gynokadin Doseerimisgeeliga ravi ajal jääb ovulatoorse tsükli keskmise kuni hilise follikulaarfaasi vahemikku.

Gynokadin Doseerimisgeeli madala annuse (0,75 mg östradiooli, vastab 1,25 g geelile) manustamisel saadi kahes multitsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas uuringus mediaan östradiooli kontsentratsioonid 32 ja 33,5 pg/ml pärast 12-nädalast manustamist; teises farmakokineetilises uuringus 24 postmenopausis naisega ja 0,75 mg östradiooli manustamisel, vastab 1,25 g geelile (1 annus Gynokadin Doseerimisgeeli), üks kord päevas kokku 14 päeva jooksul määrati aja jooksul keskmine seerumikontsentratsioon (cavg) östradioolist 28,3 pg/ml ja sellest arvutati östradiooli süsteemne päevane saadav kogus 35,1 µg.

Biotransformatsioon ja eliminatsioon

Östradiool metaboliseeritakse peamiselt maksas, kus lisaks östroonile tekib ka östriool, mõlemad vabad või glükuroniidide või sulfaatidena seotud, need on vähem efektiivsed kui östradiool, glükuroniidide ja sulfaatide eritumine toimub peamiselt uriiniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuna katseloomaliikide vahel on märkimisväärsed erinevused ning nende suhetes inimesega, on östrogeenide loomkatsete tulemused inimkasutuse jaoks piiratud ennustava väärtusega.

Katseloomadel näitasid östradiool või östradioolvaleraat juba suhteliselt väikestes annustes embrüolethalist toimet, täheldati urogenitaaltrakti väärarenguid ja isasloote feminiseerumist.

Gynokadin Doseerimisgeeliga viidi läbi toksilisusuuringud hiirtel, rottidel, merisigadel ja küülikutel; küülikutel kanti nahale 16–32 µg/kg östradiooli 4 nädala jooksul ja 100 µg/kg 5 päeva jooksul, hiirtel ühekordselt 800–1000 µg/kg, rottidel 25–75 µg/kg 3–4 nädala jooksul ja merisigadel 1,5–4 mg/kg korduvalt; nendes katsetes ei esinenud kohalike talumatuse märke, täheldati emaka kaalu märkimisväärtset suurenemist koos tüüpiliste morfoloogiliste muutustega östrogeenstimulatsiooni korral.

Tuginedes tavapärasele korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuse ja kantserogeense potentsiaali uuringutele, ei näita prekliinilised andmed inimestele erilisi ohte, välja arvatud need, mis on juba kirjeldatud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes osades.

6. FARMAATSIALISED ANDMED

6.1 Muude koostisosade loetelu

Karbomeer 980 NF, etanool 96%, trolamiin, puhastatud vesi.

6.2 Kokkusobimatused

Ei kohaldata.

6.3 Säilivusaeg

3 aastat, säilivusaeg pärast avamist: 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Selle ravimi jaoks ei ole vaja eritingimusi säilitamiseks.

6.5 Pakendi liik ja sisu

Dosaator, OP 80 g geel N 1, OP 240 g geel (3 × 80 g) N 3.

6.6 Erijuhised hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. LUBADE OMANIK

Besins Healthcare Germany GmbH, Mariendorfer Damm 3, 12099 Berliin, Telefon: +49 30 408199-0, Faks: +49 30 408199-100, E-post: medizin@besins-healthcare.com, www.besins-healthcare.de.

8. LUBADE NUMBER

52958.00.00

9. LUBADE ANDMISE/PIKENDAMISE KUUPÄEV

Luba andmise kuupäev: 30. juuni 2005, viimase pikendamise kuupäev: 20. august 2012.

10. TEABE SEIS

September 2025.

11. MÜÜGIPIIRANG

Retseptiravim.

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

Tabel 1

Süsteemiorganite klass	Aeg-ajalt ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Harva ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Väga harva ($< 1/10.000$)
Närvisüsteemi haigused		migreenilaadsed peavalud	

Silmahaigused			Kontaktläätsede talumatus (vajadusel kontaktläätsede uuesti kohandamine) Veresoonkonna haigused
Halvenemine või põletik			Halvenemine või põletik veenilaiendite teke; vererõhu tõus
seedetrakti haigused		seedetrakti kaebused (nt iiveldus, kõhupuhitus)	
maksa- ja sapipõiehaigused		sapipõie haigused	kolestaas; suurenenud risk sapikivitõveks; maksafunktsiooni häired
naha ja nahaaluse koe haigused	kohalikud nahareaktsioonid (sügelus, nahapunetus, nahalööve); kloasm		
suguelundite ja rinnanäärme haigused	rindade pinges; tupevoolus	mastopaatia	
Üldised haigused ja kaebused manustamiskohas	rakuväline veepeetus, turse teke		
Uuringud	Kaalutõus		

Tabel 2

Siiani suurim prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute metaanalüüs
Hinnanguline täiendav rinnavähi risk pärast 5-aastast kasutamist naistel, kellel on KMI 27 (kg/m²)

Vanus HRT alustamisel (aastad) HRT (aastad)	Esinemissagedus 1 000 mittekasutaja kohta HRT-d 5 aasta jooksul	Täiendavad juhud	1 000 HRT-1.000 HRT kohta Kasutajad pärast 5 aastat
--	---	------------------	--

	(50 – 54 aastat)* Suhteline risk		
--	-------------------------------------	--	--

HRT ainult östrogeeniga

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

Kombineeritud ravi östrogeeni ja gestageeniga

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

* põhineb rinnavähi esinemissageduse algandmetel Inglismaal 2015. aastal naistel, kelle KMI on 27 (kg/m²)

Märkus: Kuna rinnavähi taustsagedus varieerub EL-i riikide lõikes, muutub ka täiendavate rinnavähijuhtude arv proportsionaalselt.

Tabel 3

Hinnanguline täiendav rinnavähi risk pärast 10-aastast kasutamist naistel kelle KMI on 27 (kg/m²)

Vanus ravi alguses HRT (aastad)	Esinemissagedus 1 000 kohta Mittekasutajad HRT-d üle 5-aastase perioodi (50 – 59 aastat)**	Suhteline risk	Lisajuhud 1 000 HRT-kasutaja kohta pärast 10 aastat
---------------------------------	--	----------------	---

Ainult östrogeeniga HRT

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

Kombineeritud ravi östrogeeni ja gestageeniga

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

** võrreldes 2015. aastal Inglismaal naiste algse esinemissagedusega, kelle KMI on 27 (kg/m²)

Märkus: Kuna rinnavähi taustsagedus varieerub sõltuvalt EL-i riigist, muutub ka täiendavate rinnavähijuhtude arv proportsionaalselt.

Tabel 4

USA WHI-uuringud – täiendav rinnavähi risk pärast 5-aastast kasutamist

Vanuserühm (aastad)	Esinemissagedus 1 000 naise kohta platseeborühmas 5-aastase perioodi jooksul Suhteline risk	(95% CI) Täiendavad juhud	1 000 HRT-kasutaja kohta 5-aastase perioodi jooksul üle ajavahemiku 5 aasta jooksul (95% CI)
---------------------	---	---------------------------	--

Östrogeeni monoterapia (CEE)

50 – 79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) +
---------	----	---------------	-------------

Östrogeen + Gestageen (CEE + MPA)‡

50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
---------	----	-----------------	------------

+ WHI-uuring naistel ilma emakata, mis ei näidanud suurenenud rinnavähi riski.

‡ Kui analüüs piirdus naistega, kes ei olnud uuringu eel HRT-d kasutanud, siis ei ilmnenu riski esimese 5 ravivaasta jooksul: Pärast 5 aastat oli risk suurem kui ravimata naistel.

Tabel 5

WHI-uuringud – täiendav VTE risk pärast 5-aastast kasutamist

Vanuserühm (Aastad)	Esinemissagedus 1 000 naise kohta platseebogrupis ajavahemikul 5 aastat	Suhteline risk (95% CI)	Lisajuhud 1 000 HRT-kasutaja kohta 5 aasta jooksul
Suukaudne östrogeenmonoteraapia***			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombineeritud suukaudne östrogeen-progestageenravi			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*** Uuring naistel ilma emakata

Tabel 6

Kombineeritud WHI-uuringud – täiendav isheemilise insuldi risk**** pärast

5-aastast kasutamist	Esinemissagedus 1 000 naise kohta platseeborühmas üle 5 aasta	Suhteline risk (95% CI)	Täiendavad juhud 1 000 HRT-kasutaja kohta üle 5 aasta
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

**** Isheemilise ja hemorraagilise insuldi vahel ei tehtud vahet.