

1. LÄÄKKEEN NIMI

Gynokadin® annosgeeli
0,6 mg/g geeli

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

1 g geeli sisältää 0,62 mg estradiolihemihy-draattia (vastaten 0,6 mg estradiolia).
Muu tunnettu vaikuttava aine
Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 g alkoholia (etanolia) per 1,25 g geeliannos.
Täydellinen luettelo muista aineosista, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli
Läpinäkyvä, hieman opalisoiva geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Estradiolituotannon vähenemisestä johtuvien oireiden hoitoon munasarjojen toiminnan heikentyessä vaihdevuosien aikana ja niiden jälkeen tai ooforektomian jälkeen (klimakteerinen oireyhtymä),
- estrogeenivajeesta johtuvien virtsateiden ja sukupuolielinten surkastumisoireiden hoitoon.

Tämän lääkevalmisteen yksinomainen käyttö (ilman säännöllistä gestageenien lisäystä) vaihdevuosien aikana ja niiden jälkeen on sallittua vain hysterektomian läpikäyneille naisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sekä hoidon aloittamisessa että jatkamisessa estrogeenivajeen aiheuttamien oireiden hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen hoitoajan (katso kohta 4.4).

Yleensä käytetään 2,5 g Gynokadin annosgeeliä (vastaa 2 annosyksikköä) kerran päivässä.

Potilaiden, joita on aiemmin hoidettu suun kautta otettavilla estrogeeneilla, tulisi aloittaa Gynokadin annosgeelin käyttö vasta viikko tablettien lopettamisen jälkeen tai heti kun oireet palaavat, ja hoidon edetessä annostusta tulisi säätää yksilöllisesti.

Rintojen arkuus on merkki liian korkeasta annoksesta, jolloin hoitoa tulisi jatkaa pienemmällä annoksella, jos oireet eivät parane muutaman viikon jälkeen, annosta voidaan nostaa (enintään 5 g Gynokadin annosgeeliä, vastaa 4 annosyksikköä), hormonivajeen laajuudesta riippuen annostusta tulisi tarkistaa säännöllisesti.

Gynokadin annosgeeliä tulisi yleensä käyttää syklisesti, jolloin 3 viikon päivittäisen geelin käytön jälkeen seuraa hoitovapaa viikko, jos kuukautiset ovat vielä olemassa, hoidon aloitus tulisi ajoittaa kierron mukaan ja aloittaa 5. päivänä kuukautisten alkamisen jälkeen, jos kuukautisia ei enää esiinny, hoito voidaan aloittaa milloin tahansa.

Keskeytymätön ei-syklinen Gynokadin annosgeelin käyttö voi tapahtua tapauksissa, joissa estrogeenivajeen merkit ovat liian voimakkaita hoitovapaan viikon aikana, jatkuva hoito on myös suositeltavaa naisille, joilta on poistettu munasarjat kirurgisesti.

Gynokadin annosgeelin pitkäaikainen käyttö vaihdevuosien aikana tulisi naisilla, joilla on ehjä kohtu, täydentää säännöllisellä gestageenin antamisella lääkärin ohjeiden mukaan, gestageenin ottaminen tulisi aloittaa Gynokadin annosgeelin käytön 10. päivänä ja jatkaa 12 päivää hoitovapaan viikon alkuun asti (syklinen korvaushoito), ehjän kohdun limakalvon tapauksessa voi hoitovapaan viikon aikana Gynokadin annosgeelin ja gestageenivalmisteen lopettamisen jälkeen esiintyä säännöllisiä tyhjennysvuotoja, kohdunpoiston saaneilla naisilla gestageenin lisäystä ei suositella, paitsi tapauksissa, joissa on diagnosoitu endometrioosi (katso kohta 4.4).

Antotapa

Gynokadin annosgeelin oikeaan annosteluun annostelupumpulla suositellaan seuraavaa menettelyä: annospään painamisen yhteydessä geelinauha tulee kokonaan ulos (vastaa 1 annosyksikköä), jokainen annosyksikkö sisältää 1,25 g geeliä, painiketta tulee painaa halutun annoksen mukaisesti useita kertoja, minkä jälkeen geeli levitetään sormin asianmukaisille ihoalueille ja hierotaan.

Annostelupumpun avaamisen yhteydessä on mahdollista, että ensimmäinen annos ei vastaa tarkasti yhtä annosyksikköä, joten suositellaan ensimmäisen annoksen hylkäämistä.

Annostelupumppu tulee aina sulkea käytön jälkeen.

Annostelupumpusta voidaan ottaa 64 yksittäisannosta (vastaa 32 päivää normaalin annoksen 2,5 g geeliä (2 annosyksikköä) päivittäisessä käytössä), Gynokadin annosgeeli tulisi levittää mahdollisimman suurelle alueelle, mieluiten käsivarsille ja hartioille, normaaliannos 2,5 g geeliä (2 annosyksikköä) tulisi levittää koko käsivarteen mukaan lukien hartia (noin 1500 cm²) ja hieroa kevyesti, 5 g geeliä (4 annosyksikköä) varten tulisi käyttää molempia käsivarsia.

Jos annosta halutaan pienentää, voidaan käyttää 1 annosyksikköä, annoksen suurentamisessa voidaan käyttää enintään 4 annosyksikköä.

Käytön jälkeen kädet on pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla.

Gynokadin annosgeeliä ei tule käyttää genitaalialueella, rinnoilla tai limakalvoilla.

Geeli kuivuu iholla täysin ja näkymättömästi 2–3 minuutissa, ja vaatteiden pukemista tulisi odottaa kuivumiseen asti.

Potilaita tulisi informoida, että lapset eivät saa koskettaa kehon kohtaa, johon estradioligeeli on levitetty (katso kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Nykyinen tai aiemmin esiintynyt rintasyöpä tai sen epäily;
- estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain tai sen epäily (esim. endometriumkarsinoma);

- selittämätön verenvuoto sukuelinten alueella;
- hoitamaton endometriumien liikakasvu;
- aiemmat tai nykyiset laskimotromboemboliset sairaudet (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia);
- tunnetut trombofiliaan liittyvät sairaudet (esim. proteiini C-, proteiini S- tai antitrombiinin puutos, katso kohta 4.4);
- nykyiset tai äskettäin esiintyneet valtimotromboemboliset sairaudet (esim. angina pectoris, sydäninfarkti);
- akuutti maksasairaus tai aiemmat maksasairaudet, kunnes maksaentsyymiarvot ovat normalisoituneet;
- porfyria;
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainituista muista aineosista.

4.4 Erityiset varoitukset ja varotoimenpiteet käytössä

Hormonihoito (HRT) tulisi aloittaa vain sellaisten vaihdevuosisoireiden hoitoon, jotka heikentävät elämänlaatua, hyötyjä ja riskejä tulisi arvioida huolellisesti vähintään vuosittain, ja HRT:tä tulisi jatkaa vain niin kauan kuin hyödyt ylittävät riskit.

On vain rajallisesti tietoa HRT:n riskien arvioimiseksi ennenaikaisessa menopaussissa, mutta koska absoluuttinen riski on nuoremmilla naisilla pienempi, voi hyöty-riski-suhde olla nuoremmilla naisilla suotuisampi kuin vanhemmilla.

Lääketieteellinen tutkimus/seurantatutkimukset

Ennen HRT:n aloittamista tai uudelleen aloittamista tulee kerätä potilaan täydellinen oma- ja sukutausta, fyysinen tutkimus (mukaan lukien alavatsa ja rinnat) tulisi perustua näihin taustoihin sekä vasta-aiheisiin ja varoituksiin, hoidon aikana suositellaan säännöllisiä seurantatutkimuksia, joiden tiheys ja laatu määräytyvät naisen yksilöllisen riskitilanteen mukaan, naisille tulisi kertoa, mitkä rintojen muutokset heidän tulee ilmoittaa lääkärille (katso „Rintasyöpä“ alempana), tutkimukset, mukaan lukien sopivat kuvantamismenetelmät kuten mammografia, tulee suorittaa nykyisen ennaltaehkäisykäytännön ja yksittäisen naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Tilanteet, jotka vaativat seurantaa

Potilaita tulisi seurata tarkasti, jos jokin seuraavista tilanteista tai sairauksista on olemassa tai on ollut aiemmin tai on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoitoajan aikana, tulisi ottaa huomioon, että nämä tilanteet tai sairaudet voivat esiintyä uudelleen tai pahentua Gynokadin annosgeelin hormonihoitoajan aikana:

- Leiomyoma (kohdun myooma) tai endometriosis;
- Tromboembolian riskitekijät (katso alla);
- Estrogeeniriippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. rintasyövän esiintyminen 1. asteen sukulaisilla;
- Hypertensio;
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma);
- Diabetes mellitus verisuonimuutoksilla tai ilman;
- Sappikivitauti;
- Migreeni tai (vakavat) päänsäryt;
- Systeminen lupus erythematosus (SLE); – Endometriumien hyperplasia anamneesissa (katso alla);

- Epilepsia;
- Astma;
- Otoskleroosi.

Syyt välittömään hoidon keskeyttämiseen

Hoito on keskeytettävä kontraindikaation ilmetessä sekä seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen;
- Merkittävä verenpaineen nousu;
- Migreenin kaltaisten päänsärkyjen alkaminen;
- Raskaus.

Endometriumien hyperplasia ja -syöpä

Naisilla, joilla on ehjä kohtu, endometriumien hyperplasian ja -karsinooman riski on kohonnut pitkäaikaisessa estrogeenimonoterapiassa, raportoitu riski endometriumien karsinooman kehittymiselle estrogeenimonoterapiaa käyttävillä vaihtelee 2-kertaisesta jopa 12-kertaiseen kasvuun verrattuna naisiin, jotka eivät käytä HRT:tä, riippuen käytön kestosta ja estrogeeniannoksen määrästä (katso kohta 4.8), hoidon päätyttyä riski voi pysyä kohonneena vähintään 10 vuotta, lisätty syklinen gestageenin anto vähintään 12 päivän ajan kuukaudessa tai 28 päivän syklissä tai jatkuva yhdistetty estrogeeni-gestageenihoito naisilla, joilla on ehjä kohtu, kompensoi estrogeenimonoterapian aiheuttamaa lisäriskiä.

Läpimurto- ja tiputteluvuotoja voi esiintyä hoidon ensimmäisten kuukausien aikana, jos tällaisia vuotoja ilmenee myöhemmin hoidon aikana tai jatkuvat hoidon päätyttyä, syy on selvitettävä ja tarvittaessa tehtävä endometriumien biopsia, jotta voidaan sulkea pois endometriumien pahanlaatuinen sairaus.

Endometrioosi

Estrogeenin esteetön stimulaatio voi johtaa jäännösendometrioosipesäkkeiden esiasteiseen tai pahanlaatuiseen muutokseen, joten tulisi harkita gestageenin antamista estrogeenikorvaushoidon lisäksi tapauksissa, joissa endometrioosin vuoksi on tehty kohdunpoisto ja joissa on jäännösendometrioosia.

Rintasyöpä

On todisteita lisääntyneestä rintasyöpäriskistä naisilla, jotka saavat yhdistettyä HRT:tä estrogeenin ja gestageenin kanssa tai pelkkää estrogeeni-HRT:tä, tämä riski riippuu HRT:n kestosta.

Yhdistetty hoito estrogeenin ja gestageenin kanssa:

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa Women's Health Initiative Study (WHI) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyysissä havaittiin lisääntynyt rintasyöpäriski naisilla, jotka käyttävät estrogeenin ja gestageenin yhdistelmää HRT:nä, tämä riski ilmenee noin 3 (1–4) vuoden kuluttua (katso kohta 4.8).

Pelkkä estrogeeni-HRT:

WHI-tutkimus ei osoittanut lisääntyneitä rintasyöpäriskiä kohdunpoiston läpikäyneillä naisilla, jotka saivat estrogeenimonoterapiaa, havainnointitutkimukset ovat yleensä osoittaneet hieman

lisääntynyttä rintasyövän diagnosointiriskiä, joka oli kuitenkin alhaisempi kuin estrogeeni-gestageeniyhdistelmän käyttäjillä (katso kohta 4.8).

Suuren meta-analyysin tulokset ovat osoittaneet, että hoidon päättymisen jälkeen lisääntynyt riski vähenee ajan myötä ja aika, joka kuluu ikään liittyvän perusriskin palautumiseen, riippuu HRT:n aiemman käytön kestosta, jos HRT:tä on käytetty yli 5 vuotta, riski voi jatkua 10 vuotta tai pidempään.

HRT, erityisesti yhdistetty hoito estrogeenien ja gestageenien kanssa, johtaa mammografian rintatiheyden lisääntymiseen, mikä voi haitata radiologista rintasyövän diagnostiikkaa.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä, suuren meta-analyysin epidemiologiset havainnot viittaavat lievästi lisääntyneeseen riskiin naisilla, jotka käyttävät HRT:n yhteydessä estrogeenimonovalmisteita tai yhdistettyjä estrogeeni-gestageenivalmisteita, joka ilmenee 5 käyttövuoden kuluessa ja vähenee hoidon päättymisen jälkeen ajan myötä, jotkut muut tutkimukset, mukaan lukien WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että vastaava riski yhdistetyn HRT:n käytön aikana on verrattavissa tai hieman pienempi (katso kohta 4.8).

Laskimotromboembolia

HRT liittyy 1,3-3-kertaiseen laskimotromboembolian (VTE) riskiin, eli syvä laskimotromboosiin tai keuhkoemboliaan, HRT:n ensimmäisenä vuonna VTE:n esiintyminen on todennäköisempää kuin myöhemmin (katso kohta 4.8).

Potilailla, joilla on tunnettu trombofili, on lisääntynyt VTE-riski, HRT voi lisätä tätä riskiä ja on siksi vasta-aiheinen näillä potilailla (katso kohta 4.3).

Yleisesti hyväksytyihin VTE-riskitekijöihin kuuluvat estrogeenien käyttö, korkeampi ikä, suuret leikkaukset, pitkäaikainen immobilisaatio, huomattava ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä, ei ole yksimielisyyttä suonikohjujen mahdollisesta roolista VTE:ssä, kuten kaikilla leikkauksen jälkeisillä potilailla, on harkittava ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä VTE:n estämiseksi leikkauksen jälkeen, suunnitellun leikkauksen jälkeisen pitkäaikaisen immobilisaation aikana suositellaan HRT:n keskeyttämistä 4–6 viikkoa ennen toimenpidettä, hoito tulisi aloittaa uudelleen vasta, kun nainen on täysin liikkuva.

Naisilla, joilla ei ole VTE:n historiaa, mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisilla on ollut VTE nuorena, voidaan harkita trombofiliaseulontaa, ennen sitä potilasta tulisi perusteellisesti neuvoa tämän menettelyn rajallisesta merkityksestä (vain osa trombofiliasta johtavista vioista tunnustetaan), jos trombofiilinen vika havaitaan ja lisäksi sukulaisilla on tunnettuja trombooseja tai havaittu vika on vakava (esim. antitrombiinin, proteiini S:n ja/tai proteiini C:n puutos tai yhdistelmä vikoja), HRT on vasta-aiheinen (katso kohta 4.3).

Potilailla, jotka ovat pysyvässä antikoagulanttihoitossa, tulisi ennen HRT:n käyttöä huolellisesti punnita hyöty-riskisuhde.

Jos VTE kehittyy HRT:n aloittamisen jälkeen, lääke on lopetettava, potilaita tulisi kehottaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos he havaitsevat mahdollisia tromboemolian oireita (erityisesti kivulias jalan turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

Ei ole olemassa satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista saatuja todisteita siitä, että yhdistetty HRT estrogeenilla ja progestageenilla tai estrogeenimonoterapia suojaisi naisia sydäninfarktilta, riippumatta siitä, onko heillä sepelvaltimotauti vai ei.

Yhdistetty hoito estrogeenilla ja progestageenilla:

Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on hieman kohonnut yhdistetyssä HRT:ssä estrogeenilla ja progestageenilla, koska sepelvaltimotaudin lähtöriski on suuresti iästä riippuvainen, on premenopausaalisilla terveillä naisilla HRT:hen liittyvien lisätapausten määrä hyvin pieni, mutta määrä kasvaa iän myötä.

HRT vain estrogeenilla:

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole löydetty viitteitä kohonneesta sepelvaltimotaudin riskistä hysterektomoiduilla naisilla, jotka ovat estrogeenimonoterapiassa.

Iskeeminen aivohalvaus

Yhdistetty hoito estrogeenilla ja progestageenilla sekä estrogeenimonoterapia liittyvät jopa 1,5-kertaiseen iskeemisen aivohalvauksen riskiin, suhteellinen riski on riippumaton iästä ja menopausin jälkeisestä ajasta, mutta koska aivohalvauksen perusriski on suuresti iästä riippuvainen, kasvaa aivohalvauksen kokonaisriski HRT:ssä olevilla naisilla iän myötä (katso kohta 4.8).

Muut sairaudet

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kertymistä, joten sydän- tai munuaistoiminnan häiriöistä kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Naisia, joilla on ennestään hypertriglyseridemia, on seurattava tiiviisti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska estrogeenihoitoon liittyen on raportoitu harvinaisia tapauksia voimakkaasta triglyseridien noususta plasmassa, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Ulkoisesti annetut estrogeenit voivat laukaista tai pahentaa perinnöllisen ja hankitun angioedeeman oireita.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuutta, mikä johtaa kiertävän kilpirauhashormonin kokonaismäärän nousuun, mikä mitataan proteiiniin sitoutuneen jodin (PBI), T4-tason (kolonni- tai radioimmunomääritys) tai T3-tason (radioimmunomääritys) avulla, T3-hartsin sitoutuminen on vähentynyt, mikä heijastaa TBG:n nousua, vapaat T4- ja T3-pitoisuudet eivät muutu, muut sitovat proteiinit voivat olla seerumissa koholla, kuten kortikoideja sitova globuliini (CBG) ja sukupuolihormoneja sitova globuliini (SHBG), mikä johtaa kiertävien kortikosteroidien tai sukupuolihormonien nousuun, vapaat tai biologisesti aktiiviset hormonipitoisuudet pysyvät muuttumattomina, muut plasmaproteiinit voivat olla koholla (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini, koeruloplasmiini).

HRT:n aikana kognitiiviset kyvyt eivät parane, on viitteitä siitä, että todennäköisen dementian riski on kohonnut naisilla, jotka olivat yli 65-vuotiaita aloittaessaan jatkuvan yhdistetyn HRT:n tai estrogeenimonoterapian.

ALAT-arvojen nousu

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joiden hepatiitti C -virusinfektiot (HCV) hoidettiin yhdistelmähoidolla ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri ribaviriinin kanssa tai ilman, havaittiin ALAT-arvon nousua yli 5-kertaiseksi normaalin ylärajaan (ULN) verrattuna merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten ehkäisytabletteja, lisäksi ALAT-arvon nousua havaittiin myös naisilla, jotka käyttivät glekapreviiri/pibrentasviiri- tai sofosbuviiri/velpatasviiri/voxilapreviiri-hoitoja, ja jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, naisilla, jotka käyttivät muita estrogeeneja kuin etinyyliestradiolia, kuten estradiolia, ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri ribaviriinin kanssa tai ilman, ALAT-arvojen nousu oli samanlainen kuin niillä, jotka eivät saaneet estrogeeneja, mutta koska näitä muita estrogeeneja käyttäneiden naisten määrä oli rajallinen, on varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä seuraavien yhdistelmähoitojen kanssa: ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri ribaviriinin kanssa tai ilman ja glekapreviiri/pibrentasviiri tai sofosbuviiri/velpatasviiri/voxilapreviiri (katso kohta 4.5).

Mahdollinen estradiolin siirtyminen lapsille

Estradioligeeli voi siirtyä vahingossa ihon alueelta, jolle se on levitetty, lapsille, markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rintojen kehittymistä ja kyhmyjä rintakehässä prepuberteettisilla tytöillä, varhaista murrosikää, gynekomastiaa ja kyhmyjä rintakehässä prepuberteettisilla pojilla estradiolille altistumisen jälkeen, useimmissa tapauksissa nämä oireet hävisivät estradiolialtistuksen lopettamisen jälkeen.

Potilaita tulisi neuvoa: – olemaan sallimatta muiden henkilöiden, erityisesti lasten, koskettaa altistunutta ihoaluetta ja peittämään levityspaikan tarvittaessa vaatteilla, kontaktin sattuessa lapsen iho tulisi pestä välittömästi vedellä ja saippualla, – ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos lapsella, joka on mahdollisesti vahingossa altistunut estradioligeelille, ilmenee merkkejä ja oireita (rintojen kehittyminen tai muut seksuaaliset muutokset).

Muut ohjeet

Gynokadin annosgeelillä ei ole ehkäisyvaikutusta, jos estradiolin käyttö on välttämätöntä, tulee käyttää ei-hormonaalista ehkäisyä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 g alkoholia (etanolia) per 1,25 g geeliannos, vaurioituneella iholla se voi aiheuttaa polttavaa tunnetta, lääke on syttyvää, kunnes se on täysin kuivunut.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden ja muiden yhteisvaikutusten kanssa
Estrogeenien metaboliaa voi tehostaa samanaikainen käyttö aineiden kanssa, jotka indusoivat lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi-P450-entsyymejä, näihin aineisiin kuuluvat antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja anti-infektiiviset aineet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi), ritonaviiri ja nelfinaviiri omaavat entsyymiä stimuloivia ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa, vaikka ne tunnetaan vahvoina entsyymistäjienä, kasviperäiset lääkevalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), voivat indusoida estrogeenien metaboliaa.

Kliinisesti lisääntynyt estrogeenimetabolia voi johtaa estrogeenin vaikutuksen heikkenemiseen ja muutoksiin kohdun verenvuotokuvioissa.

Transdermaalisessa käytössä maksan ensikierron vaikutus ohitetaan, joten transdermaalisesti käytetyt estrogeenit voivat olla vähemmän alttiita entsyymi-induktoreille kuin suun kautta annetut hormonit.

Askorbiinihapon ja estrogeenien samanaikainen käyttö voi tehostaa estrogeenien vaikutusta, kun taas fenyylbutatsonien käyttö samanaikaisesti suun kautta otettavien estrogeenien kanssa voi heikentää niiden vaikutusta.

Estrogeenhoidon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

On osoitettu, että estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet voivat lamotrigiinin glukuronidaation induktion vuoksi merkittävästi vähentää lamotrigiinin plasmapitoisuuksia samanaikaisessa käytössä, tämä voi heikentää kouristuskohtausten hallintaa, vaikka mahdollisia yhteisvaikutuksia hormonikorvaushoidon ja lamotrigiinin välillä ei ole tutkittu, oletetaan, että samanlainen yhteisvaikutus on olemassa, mikä voi johtaa kouristuskohtausten hallinnan heikkenemiseen naisilla, jotka käyttävät molempia lääkevalmisteita yhdessä.

Suun kautta otettavien estrogeenien ja metoprololin tai imipramiinin samanaikainen käyttö voi johtaa näiden vaikuttavien aineiden vaikutuksen voimistumiseen tai pidentymiseen.

Suun kautta otettavien estrogeenien ja parasetamolin, bentsodiatsepiinien kuten loratsepaamin ja tematsepaamin, veren hyytymistä estävien ja verensokeria alentavien aineiden samanaikainen käyttö voi heikentää näiden lääkevalmisteiden vaikutusta.

Laboratoriotutkimukset

Glukoositoleranssi-, veren hyytymis-, metyraponi- ja kilpirauhasen toimintakokeet voivat vaikuttaa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Suoraan vaikuttavat viruslääkkeet (DAA) ja etinyyliestradiolia sisältävät lääkkeet kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteet

Kliinisissä tutkimuksissa yhdistelmähoitolla ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri ribaviriinin kanssa tai ilman, HCV:ää vastaan, havaittiin, että ALAT-arvon nousu yli 5-kertaiseksi normaalin ylärajaan (ULN) verrattuna esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita, lisäksi ALAT-arvon nousuja havaittiin myös potilailla, joita hoidettiin glekapreviiri/pibrentasviiri tai sofosbuviiri/velpatasviiri/voxilapreviiri, ja jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita.

Suoraan vaikuttavat viruslääkkeet (DAA) ja lääkkeet, jotka sisältävät muita estrogeeneja kuin etinyyliestradiolia, kuten estradiolia

Naisilla, jotka käyttivät lääkkeitä, jotka sisältävät muita estrogeeneja kuin etinyyliestradiolia, kuten estradiolia, ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri ribaviriinin kanssa tai ilman, ALAT-arvojen nousu oli samanlainen kuin niillä, jotka eivät saaneet lainkaan estrogeeneja, rajoitetun määrän naisia, jotka käyttivät näitä muita estrogeeneja, vuoksi on kuitenkin syytä olla varovainen

samanaikaisessa käytössä seuraavien yhdistelmähoitojen kanssa:
ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri ribaviriinin kanssa tai ilman ja
glekapreviiri/pibrentasviiri tai sofosbuviiri/velpatasviiri/voxilapreviiri (katso kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Gynokadin annosgeeli ei ole tarkoitettu raskauden aikana, jos Gynokadin annosgeelin käytön aikana tulee raskaaksi, hoito tulee lopettaa välittömästi, useimmat nykyiset epidemiologiset tutkimukset, jotka ovat merkityksellisiä sikiön tahattoman estrogeenialtistuksen kannalta, eivät osoita teratogeenisiä tai fetotoksisia vaikutuksia.

Imetysaika

Gynokadin annosgeeli ei ole tarkoitettu imetyksen aikana.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gynokadin annosgeelillä ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita voi esiintyä Gynokadin annosgeelin käytön aikana, on lueteltu taulukossa 1 – elinluokittain järjestettynä.

Huomautus:

Gynokadin annosgeelin käyttö ilman progestiineja voi yliannostustapauksessa johtaa läpäisyvuotoihin, yhdistettäessä Gynokadin annosgeeliä ja progestiinia, progestiinihoitojakson jälkeen esiintyy yleensä tyhjennysvuoto.

Rintasyöpäriski

Naisilla, jotka olivat käyttäneet yhdistettyä estrogeeni-progestiinihoitoa yli 5 vuoden ajan, rintasyövän diagnosointiriski oli jopa kaksinkertainen, estrogeenimonoterapiaa käyttävillä riski on pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhteismuotoja käyttävillä, riskin suuruus riippuu käyttäjasta (katso kohta 4.4).

Esitetään absoluuttisen riskin arvioita, jotka perustuvat suurimman satunnaistetun, lumekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja tähän mennessä suurimman prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyysin tuloksiin: Katso taulukot 2, 3 ja 4.

Endometriumsyöpäriski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on ehjä kohtu

Noin 5 tuhannesta naisesta, joilla on ehjä kohtu ja jotka eivät käytä HRT:tä, kehittyi endometriumsyöpä, naisilla, joilla on ehjä kohtu, estrogeenimonoterapiaa ei suositella, koska se lisää endometriumsyövän riskiä (katso kohta 4.4), estrogeenimonoterapian keston ja estrogeeniannoksen mukaan epidemiologisissa tutkimuksissa havaittiin 5–55 lisätyä tapausta 1 000 naista kohden 50–65 vuoden iässä. Lisäämällä progestiini estrogeenimonoterapiaan vähintään 12 päiväksi per sykli voidaan tämä lisääntynyt riski välttää, Million Women Study -tutkimuksessa 5 vuoden yhdistetyn HRT:n (sekventiaalinen tai jatkuva) käytön jälkeen endometriumsyövän riski ei ollut lisääntynyt (RR 1,0 (95 %:n luottamusväli 0,8 – 1,2)).

Gestageenin lisääminen estrogeenimonoterapiaan vähintään 12 päiväksi per sykli voi välttää tämän lisääntyneen riskin, Million Women Study -tutkimuksessa 5 vuoden yhdistetyn HRT:n (sekventiaalinen tai jatkuva) käytön jälkeen endometriumkarsinooman riski ei ollut lisääntynyt (RR 1,0 (95 %:n luottamusväli 0,8 – 1,2)).

Munasarjasyövän riski

Estrogeeni-monovalmisteiden tai yhdistettyjen estrogeeni-progestageenivalmisteiden käyttö HRT:ssä liittyy hieman lisääntyneeseen riskiin, että munasarjasyöpä diagnosoidaan (ks. kohta 4.4), 52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analysistä käy ilmi lisääntynyt munasarjasyöpäriski naisilla, jotka käyttävät tällä hetkellä HRT:tä, verrattuna naisiin, jotka eivät ole koskaan käyttäneet HRT:tä (RR 1,43; 95 %:n luottamusväli 1,31 – 1,56), 50–54-vuotiailla naisilla, jotka käyttävät HRT:tä 5 vuoden ajan, esiintyy noin yksi lisätapaus 2 000 käyttäjää kohden, 50–54-vuotiailla naisilla, jotka eivät käytä HRT:tä, diagnosoidaan 5 vuoden aikana noin 2 munasarjasyöpätapausta 2 000 naista kohden.

Laskimotromboemolian riski

Laskimotromboemolian (VTE), eli syvien jalkojen tai lantion laskimotromboosin tai keuhkoemolian, riski on HRT:n yhteydessä 1,3-3-kertainen, ja tällaisen tapahtuman esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hoitovuoden aikana kuin hoidon myöhempinä vuosina (katso kohta 4.4), WHI-tutkimusten tulokset tästä aiheesta on esitetty taulukossa 5.

Sepelvaltimotaudin riski

Yli 60-vuotiailla yhdistettyä estrogeeni-progestageeni-HRT:tä käyttävillä naisilla on hieman kohonnut riski sepelvaltimotaudin kehittymiselle (katso kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Estrogeenimonoterapian tai yhdistetyn estrogeeni-progestageenihoidon käyttöön liittyy jopa 1,5-kertainen riski iskeemiselle aivohalvaukselle, hemorragisen aivohalvauksen riski ei ole kohonnut HRT:n yhteydessä, tämä suhteellinen riski on riippumaton iästä tai käyttöajasta, mutta koska lähtöriski riippuu voimakkaasti iästä, kokonaisriski kasvaa HRT:tä käyttävillä naisilla iän myötä (katso kohta 4.4).

Katso taulukko 6.

Yhdistetyn estrogeeni-progestageenihoidon yhteydessä on havaittu muita haittavaikutuksia: – Iho- ja ihonalaiset sairaudet: Erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulaarinen purppura; – todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla naisilla (katso kohta 4.4).

Epäiltyjen haittavaikutusten ilmoittaminen

Epäiltyjen haittavaikutusten ilmoittaminen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on erittäin tärkeää, se mahdollistaa lääkkeen hyöty-riskisuhteen jatkuvan seurannan, terveydenhuollon ammattilaisia kehoitetaan ilmoittamaan jokainen epäilty haittavaikutus Saksan liittovaltion lääkintä- ja lääkintätuotteiden instituutille, osasto: Lääketurvatoiminta, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, verkkosivusto: www.bfarm.de.

4.9 Yliannostus

a) Yliannostuksen oireet

Rintojen arkuus ja kipu, kohdunkaulan vuoto, genitaalivuoto, pahoinvointi ja oksentelu voivat olla merkkejä suhteellisesta yliannostuksesta, ne voivat esiintyä myös lapsilla ja nuorilla tytöillä suurempien estrogeeniannosten ottamisen jälkeen, estradiolin erittäin alhaisen toksisuuden vuoksi ei odoteta muita toksisia vaikutuksia.

b) Yliannostuksen hoitotoimenpiteet

Mainitut oireet ovat vain tilapäisiä, ne eivät vaadi erityistä hoitoa ja ne voidaan poistaa annoksen pienentämisellä tai hoidon keskeyttämisellä, erityistä vastalääkettä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiset ominaisuudet

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Estrogeenit, ATC-koodi: G03CA03

Vaikuttava aine, synteettinen 17β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtinen kehon oman humanin estradiolin kanssa, korvaa estrogeenituotannon menetyksen vaihdevuosien naisilla ja lievittää siihen liittyviä oireita.

5.2 Farmakokineettiset ominaisuudet

Imeytyminen

Gynokadin-annosgeelin dermisen levityksen jälkeen estradioli kulkeutuu transdermaalisen diffuusion kautta suoraan verenkiertoon, jolloin vältetään maksan ensikierron metabolia, eikä suun kautta annettavalle estronille tyypillistä massiivista metaboliaa tapahdu.

Jatkuvassa lääkityksessä biologiseksi hyötyosuudeksi voidaan arvioida 5 % - 6 %.

Jakautuminen

Gynokadin-annosgeelin päivittäisellä levityksellä estradiolin seerumipitoisuus saavuttaa muutamassa päivässä tasapainotilan, jonka taso on annosriippuvainen. Kun levitetään 1,5 mg estradiolia (vastaa 2,5 g geeliä), keskimääräinen estradiolipitoisuus oli 60 – 80 pg/ml, ja estronille mitattiin tasapainotilassa keskimäärin noin 50 pg/ml, mikä vastaa estroni : estradioli-suhdetta noin 1, mikä on fysiologinen alue hedelmällisillä naisilla ennen vaihdevuotia. Kun käytetään 5 g Gynokadin-annosgeeliä (3 mg estradiolia) samalla levityspinta-alalla kuin 2,5 g geelin annossa, saavutetaan noin 70 % korkeammat veripitoisuudet. Estronin ja estradiolin absoluuttiset pitoisuudet 2,5 g Gynokadin-annosgeelin hoidossa ovat ovulatorisen syklin keskivaiheen ja myöhäisen follikkelivaiheen alueella.

Gynokadin-annosgeelin matala-annoksisessa käytössä (0,75 mg estradiolia, vastaa 1,25 g geeliä) kahdessa monikeskustutkimuksessa, satunnaistetussa, kaksoissokkotutkimuksessa, mediaani estradiolipitoisuudet olivat 32 ja 33,5 pg/ml 12 viikon käytön jälkeen. Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa oli 24 postmenopausaalista naista ja käytettiin 0,75 mg estradiolia, vastaa 1,25 g geeliä (1 annospumppaus Gynokadin-annosgeeliä) kerran päivässä yhteensä 14 päivän ajan, määritettiin estradiolin keskimääräinen seerumipitoisuus (cavg) 28,3 pg/ml ja siitä laskettiin päivittäin saatavilla oleva systeeminen vaikuttavan aineen määrä 35,1 µg estradiolia.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Estradioli metaboloituu pääasiassa maksassa, jolloin muodostuu estronia ja estriolia, molemmat vapaana tai glukuronideina tai sulfaatteina sitoutuneina, ne ovat vähemmän tehokkaita kuin estradioli. Glukuronidien ja sulfaattien erittyminen tapahtuu pääasiassa virtsan kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska koe-eläinlajien välillä sekä suhteessa ihmiseen on huomattavia eroja, estrogeenien eläinkokeiden tuloksilla on vain rajoitettu ennustearvo ihmiskäytön kannalta.

Koe-eläimillä estradioli tai estradiolivaleraatti osoittivat jo suhteellisen pienellä annoksella alkion kuolettavaa vaikutusta, urogenitaalialueen epämuodostumia ja urospuolisten sikiöiden feminisaatiota havaittiin.

Gynokadin-annosgeelillä tehtiin toksisuustutkimuksia hiirillä, rotilla, marsuilla ja kaneilla. Kaneilla levitettiin 16 – 32 µg/kg estradiolia 4 viikon ajan ja 100 µg/kg 5 päivän ajan dermisesti, hiirillä kerta-annoksena 800 – 1000 µg/kg, rotilla 25 – 75 µg/kg 3 – 4 viikon ajan ja marsuilla 1,5 – 4 mg/kg useita kertoja. Näissä kokeissa ei havaittu paikallisia intoleransseja, mutta merkittävä kohdun painon nousu tyypillisine estrogeenistimulaation morfologisine muutoksineen oli havaittavissa.

Perustuen tavanomaisiin toistuvan annostelun toksisuustutkimuksiin, genotoksisuuteen ja karsinogeeniseen potentiaaliin, prekliiniset tiedot eivät osoita erityisiä vaaroja ihmisille, lukuun ottamatta niitä, jotka on jo kuvattu tämän valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Muut aineosat

Karbomeeri 980 NF, etanoli 96 %, trolamiini, puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovellettavissa.

6.3 Säilyvyysaika

3 vuotta, säilyvyys avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Erityiset säilytysohjeet

Tälle lääkkeelle ei vaadita erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkauksen laatu ja sisältö

Annostelupumppu, pakkaus 80 g geeliä N 1, pakkaus 240 g geeliä (3 × 80 g) N 3.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääke tai jätteen materiaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. LUVAN HALTIJA

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

8. LUVAN NUMERO

52958.00.00

9. LUVAN MYÖNTÄMIS-/UUSIMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Luvan myöntämispäivämäärä: 30. kesäkuuta 2005, Luvan viimeisin uusimispäivämäärä: 20. elokuuta 2012.

10. TIEDON AJANKOHTA

Syyskuu 2025.

11. MYYNNIN RAJOITUS

Reseptilääke.

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

Taulukko 1

Elinjärjestelmäluokka	Satunnaisesti ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Harvoin ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Hyvin harvoin ($< 1/10.000$)
Hermostojärjestelmän häiriöt		migreenin kaltaiset päänsäryt	
Silmäsairaudet			Piilolinssien sietämättömyys (tarvittaessa piilolinssien uudelleensovitus tarpeen)
Verisuonisairaudet			Paheneminen tai tulehdus suonikohjujen esiintyminen; verenpaineen nousu
ruoansulatuskanavan sairaudet		maha-suolikanavan vaivat (esim. pahoinvointi, ilmavaivat)	
maksan ja sappiteiden sairaudet		sappirakon sairaudet	kolestaasi; lisääntynyt riski sappikivitaudille; maksaentsyymien häiriöt
ihon ja ihonalaiskudoksen	paikalliset ihoärsytykset		

sairaudet	(kutina, ihon punoitus, ihottuma); kloasma		
sukupuolielinten ja rintarauhasen sairaudet	rintojen arkuus; valkovuoto	mastopatia	
Yleiset sairaudet ja Haittavaikutukset antopaikassa	ekstrasellulaarinen nesteen kertyminen, turvotuksen muodostuminen		
Tutkimukset	Painonnousu		

Taulukko 2

Tähän mennessä suurin prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyysi Arvioitu lisäriski rintasyövälle 5 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden BMI on 27 (kg/m²)

Ikä HRT:n alussa (vuosia)	Ilmaantuvuus per 1 000 Ei-käyttäjät HRT:n käyttäjät 5 vuoden ajan (50–54 vuotta)* Suhteellinen riski	Lisätapaukset	per 1 000 HRT- per 1.000 HRT- Käyttäjät 5 vuoden jälkeen
---------------------------	---	---------------	---

HRT vain estrogeenilla

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

Yhdistetty hoito estrogeenilla ja progestageenilla

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

* perustuu Englannin vuoden 2015 lähtötilanteen ilmaantuvuuteen naisilla, joiden BMI on 27 (kg/m²)

Huomautus: Koska rintasyövän taustailmaantuvuus vaihtelee EU-maittain, myös lisärintasyöpätapausten määrä muuttuu suhteellisesti.

Taulukko 3

Arvioitu lisärintasyöpäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla joiden BMI on 27 (kg/m²)

Ikä aloitushetkellä HRT (vuotta)	Ilmaantuvuus per 1.000 Ei-käyttäjät HRT:n käyttö yli 5 vuoden ajanjakso	Suhteellinen riski	Lisätapaukset per 1.000 HRT-käyttäjää 10 vuoden jälkeen
----------------------------------	---	--------------------	---

	(50 – 59 vuotta)**		
HRT vain estrogeenilla			
50	26,6	1,3	7,1
Yhdistelmähoito estrogeenilla ja progestageenilla			
50	26,6	1,8	20,8

** suhteessa Englannin vuoden 2015 lähtötilanteen ilmaantuvuuteen naisilla, joiden BMI on 27 (kg/m²)

Huomautus: Koska rintasyövän taustailmaantuvuus vaihtelee EU-maittain, myös lisärintasyöpätapausten määrä muuttuu suhteellisesti.

Taulukko 4

US-WHI-tutkimukset – lisärintasyöpäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Ilmaantuvuus per 1 000 naista lumelääkeryhmässä 5 vuoden aikana Suhteellinen riski	(95 %:n luottamusväli) Lisätapaukset	per 1 000 HRT-käyttäjää 5 vuoden aikana ajan kuluessa 5 vuoden ajan (95 %:n luottamusväli)
Estrogeenimonoterapia (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) +
Estrogeeni + Progestageeni (CEE + MPA)‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

+ WHI-tutkimus naisilla ilman kohtua, joka ei osoittanut lisääntyntä rintasyöpäriskiä.

‡ Kun arviointi rajoitettiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet HRT:tä ennen tutkimusta näytti riski ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana olevan lisääntymätön: 5 vuoden jälkeen riski oli korkeampi kuin hoitamattomilla naisilla.

Taulukko 5

WHI-tutkimukset – lisäriski VTE:lle 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (Vuodet)	Ilmaantuvuus per 1.000 naista lumelääkeryhmässä ajan kuluessa 5 vuoden aikana	Suhteellinen riski (95 % LV)	Lisätapaukset per 1.000 HRT-käyttäjää 5 vuoden aikana
Suun kautta otettava estrogeenimonoterapia***			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Yhdistetty suun kautta otettava estrogeeni-progestiinihoito			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*** Tutkimus naisilla ilman kohtua

Taulukko 6

Yhdistetyt WHI-tutkimukset – lisäriski iskeemiseen aivohalvaukseen**** jälkeen

5 vuoden käytön	Ilmaantuvuus per 1 000 naista lumelääkeryhmässä yli 5 vuotta	Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)	Lisätapaukset per 1 000 HRT-käyttäjää yli 5 vuotta
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

**** Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.