

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gynokadin® Gel dosé

0,6 mg/g Gel

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### COMPOSITION

1 g de gel contient 0,62 mg d'hémihydrate d'estradiol-(équivalent à 0,6 mg d'estradiol).

Autre composant connu pour son effet

Ce médicament contient 0,5 g d'alcool (éthanol) par dose de 1,25 g de gel. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel

Gel translucide, légèrement opalescent.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- pour le traitement des régressions des organes urinaires et génitaux dues à un manque d'œstrogènes.
- L'utilisation de ce médicament seul (sans ajout régulier de progestatifs) pour le traitement pendant et après la ménopause ne doit être effectuée que chez les femmes hystérectomisées.

L'utilisation de ce médicament seul (sans ajout régulier de progestatifs) pour le traitement pendant la ménopause et après ne doit être effectuée que chez les femmes hystérectomisées.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Pour le début comme pour la poursuite d'un traitement des symptômes dus à un déficit en œstrogènes, la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible doit être utilisée (voir section 4.4).

En règle générale, 2,5 g de gel dosé Gynokadin (correspondant à 2 unités de dosage) sont appliqués une fois par jour.

Les patientes précédemment traitées par œstrogènes oraux devraient commencer l'application de gel dosé Gynokadin une semaine après l'arrêt des comprimés ou dès que les symptômes réapparaissent ; par la suite, la posologie doit être ajustée individuellement.

La tension mammaire est considérée comme un signe de dose trop élevée ; le traitement doit alors être poursuivi avec une dose réduite. Si les symptômes ne s'améliorent pas après quelques semaines, la dose peut être augmentée (jusqu'à 5 g de gel dosé Gynokadin, correspondant à 4 unités de dosage), en fonction de l'ampleur des symptômes de carence hormonale, la posologie doit être régulièrement réévaluée.

Le gel dosé Gynokadin doit généralement être appliqué de manière cyclique, avec 3 semaines d'application quotidienne suivies d'une semaine sans traitement. Si des menstruations sont encore présentes, le début du traitement doit être calé sur le cycle et commencer le 5<sup>ème</sup> jour après le début des règles. Si les menstruations ne surviennent plus, le traitement peut commencer à tout moment.

Une application non cyclique et ininterrompue de gel dosé Gynokadin peut être envisagée dans les cas où les signes de déficit en œstrogènes sont trop prononcés pendant la semaine sans traitement ; la thérapie continue est également indiquée chez les femmes après ablation chirurgicale des ovaires.

L'utilisation à long terme de gel dosé Gynokadin pendant la ménopause doit être complétée chez les femmes avec un utérus intact par l'administration régulière d'un progestatif selon les instructions médicales. La prise du progestatif doit commencer le 10<sup>ème</sup> jour de l'application de gel dosé Gynokadin et se poursuivre pendant 12 jours jusqu'au début de la semaine sans traitement (substitution cyclique). En cas de muqueuse utérine intacte, des saignements de privation réguliers peuvent survenir pendant la semaine sans traitement après l'arrêt du gel dosé Gynokadin et du progestatif. Chez les femmes hystérectomisées, l'ajout d'un progestatif n'est pas recommandé, sauf en cas de diagnostic d'endométriose (voir section 4.4).

#### Mode d'administration

Pour un dosage correct du gel dosé Gynokadin avec le distributeur, la procédure suivante est recommandée : en appuyant sur la tête du distributeur, le jet de gel sort complètement (correspondant à 1 unité de dosage), chaque unité de dosage contient 1,25 g de gel. Le bouton doit être pressé plusieurs fois selon la dose souhaitée, puis le gel est appliqué et frotté sur les zones de peau concernées avec les doigts.

Lors de l'ouverture du distributeur, il est possible que la première dose ne corresponde pas exactement à une unité de dosage ; il est donc recommandé de jeter la première dose.

Après prélèvement, le distributeur doit toujours être refermé.

Le distributeur peut fournir 64 doses individuelles (correspondant à 32 jours avec l'application de la dose normale de 2,5 g de gel (2 unités de dosage) par jour). Le gel dosé Gynokadin doit être appliqué sur une surface aussi grande que possible, de préférence sur les bras et les épaules. La dose normale de 2,5 g de gel (2 unités de dosage) doit être appliquée sur l'ensemble du bras, y compris l'épaule (environ 1500 cm<sup>2</sup>) et légèrement frottée. Pour 5 g de gel (4 unités de dosage), les deux bras doivent être utilisés.

Si la dose doit être réduite, 1 unité de dosage peut être utilisée ; en cas d'augmentation de la dose, jusqu'à 4 unités de dosage peuvent être appliquées.

Après l'application, les mains doivent être soigneusement lavées à l'eau et au savon.

Le gel dosé Gynokadin ne doit pas être appliqué sur la région génitale, les seins ou les muqueuses.

Le gel sèche complètement et devient invisible sur la peau en 2 à 3 minutes ; il faut attendre le séchage avant de s'habiller.

Les patientes doivent être informées que les enfants ne doivent pas entrer en contact avec la zone du corps où le gel d'estradiol a été appliqué (voir section 4.4).

#### 4.3 Contre-indications

- Cancer du sein existant ou antérieur ou suspicion correspondante ;
- Tumeur maligne dépendante des œstrogènes ou suspicion correspondante (par exemple, carcinome de l'endomètre) ;
- Saignement génital non élucidé ;
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée ;
- Maladies thromboemboliques veineuses antérieures ou existantes (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Maladies thrombophiles connues (par exemple, déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir section 4.4) ;
- Maladies thromboemboliques artérielles existantes ou récentes (par exemple, angine de poitrine, infarctus du myocarde) ;
- Maladie hépatique aiguë ou maladies hépatiques antérieures, tant que les valeurs des enzymes hépatiques pertinentes ne se sont pas normalisées ;
- Porphyrie ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des autres composants mentionnés à la section 6.1.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un traitement hormonal substitutif (THS) ne doit être initié que pour traiter les symptômes post-ménopausiques qui altèrent la qualité de vie, les bénéfices et les risques doivent être soigneusement évalués au moins une fois par an dans chaque cas individuel, un THS ne doit être poursuivi que tant que les bénéfices l'emportent sur les risques.

Il existe peu de données pour évaluer les risques d'un THS en cas de ménopause précoce, cependant, comme le risque absolu est plus faible chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice-risque pourrait être plus favorable chez les femmes plus jeunes que chez les femmes plus âgées.

#### Examen médical/Examens de contrôle

Avant de commencer ou de reprendre un THS, un historique médical complet personnel et familial de la patiente doit être établi, l'examen physique (y compris l'abdomen et les seins) doit être basé sur ces antécédents ainsi que sur les contre-indications et les mises en garde, pendant le traitement, des examens de contrôle réguliers sont recommandés, leur fréquence et leur nature doivent être adaptées à la situation de risque individuelle de la femme, les femmes doivent être informées des changements mammaires qu'elles doivent signaler au médecin (voir « Cancer du sein » ci-dessous), les examens, y compris les techniques d'imagerie appropriées comme la mammographie, doivent être effectués conformément à la pratique de dépistage actuelle et aux nécessités cliniques de chaque femme.

### Situations nécessitant une surveillance

Les patientes doivent être étroitement surveillées si l'une des situations ou maladies suivantes est présente ou a été présente, ou s'est aggravée pendant une grossesse ou un traitement hormonal antérieur, il faut tenir compte du fait que ces situations ou maladies peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement hormonal substitutif avec Gynokadin Dosiergel :

- Léiomyome (myome utérin) ou endométriose ;
- Facteurs de risque de thromboembolies (voir ci-dessous) ;
- Facteurs de risque pour les tumeurs dépendantes des œstrogènes, par exemple apparition de carcinome mammaire chez les parents au 1er degré ;
- Hypertension ;
- Maladies du foie (par exemple adénome hépatique) ;
- Diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire ;
- Cholélithiase ;
- Migraine ou céphalées (sévères) ;
- Lupus érythémateux systémique (LES) ; – Hyperplasie de l'endomètre dans les antécédents (voir ci-dessous) ;
- Épilepsie ;
- Asthme ;
- Otosclérose.

### Raisons d'un arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition d'une contre-indication ainsi que dans les situations suivantes :

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique ;
- Augmentation significative de la pression artérielle ;
- Apparition de céphalées de type migraineux ;
- Grossesse.

### Hyperplasie et cancer de l'endomètre

Chez les femmes avec un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est augmenté lors d'une monothérapie prolongée aux œstrogènes, l'augmentation rapportée du risque de développement d'un carcinome de l'endomètre chez les utilisatrices d'une monothérapie aux œstrogènes varie entre un doublement et un décuplement, comparé aux femmes sans THS, en fonction de la durée d'utilisation et du dosage des œstrogènes (voir section 4.8), après l'arrêt du traitement, le risque peut rester augmenté pendant au moins 10 ans, l'administration cyclique supplémentaire d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois ou par cycle de 28 jours ou le traitement combiné continu œstrogène-progestatif chez les femmes avec un utérus intact compense le risque supplémentaire induit par la monothérapie aux œstrogènes.

Des saignements de rupture et des spottings peuvent survenir pendant les premiers mois de traitement, si ces saignements apparaissent plus tard au cours du traitement ou persistent après l'arrêt du traitement, la cause doit être déterminée et, le cas échéant, une biopsie de l'endomètre doit être réalisée pour exclure une maladie maligne de l'endomètre.

### Endométriose

Une stimulation œstrogénique non entravée peut entraîner une transformation pré-maligne ou maligne des foyers résiduels d'endométriose, il convient donc d'envisager l'administration d'un progestatif en complément de la thérapie de substitution œstrogénique dans les cas où une hystérectomie a été pratiquée en raison d'une endométriose et où une endométriose résiduelle est présente.

#### Cancer du sein

Il existe des preuves d'un risque accru de cancer du sein chez les femmes qui reçoivent un THS combiné avec œstrogène et progestatif ou un THS uniquement avec œstrogène, ce risque dépend de la durée du THS.

#### Thérapie combinée avec œstrogène et progestatif :

Dans le cadre de l'étude randomisée, contrôlée par placebo, Women's Health Initiative Study (WHI) et d'une méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives, un risque accru de cancer du sein a été constaté chez les femmes prenant une combinaison d'œstrogène et de progestatif en tant que THS, ce risque apparaît après environ 3 (1 – 4) ans (voir section 4.8).

#### THS uniquement avec œstrogène :

L'étude WHI n'a pas montré de risque accru de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées sous monothérapie œstrogénique, les études d'observation ont généralement montré un risque légèrement accru de diagnostic de cancer du sein, qui était cependant inférieur au risque chez les utilisatrices de combinaisons œstrogène-progestatif (voir section 4.8).

Les résultats d'une grande méta-analyse ont montré qu'après la fin du traitement, le risque accru diminue avec le temps et que le délai de retour au risque de base correspondant à l'âge dépend de la durée de l'utilisation antérieure du THS, si le THS a été utilisé pendant plus de 5 ans, le risque peut persister pendant une période de 10 ans ou plus.

Un THS, en particulier un traitement combiné avec des œstrogènes et des progestatifs, entraîne une augmentation de la densité mammaire à la mammographie, ce qui peut nuire au diagnostic radiologique du cancer du sein.

#### Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est beaucoup plus rare que le cancer du sein, les données épidémiologiques d'une grande méta-analyse suggèrent un risque légèrement accru chez les femmes utilisant des médicaments à base d'œstrogènes seuls ou des médicaments combinés œstrogène-progestatif dans le cadre d'un THS, ce risque apparaît dans les 5 ans d'utilisation et diminue avec le temps après l'arrêt du traitement, d'autres études, y compris l'étude WHI, suggèrent que le risque correspondant sous un THS combiné est comparable ou légèrement inférieur (voir section 4.8).

#### Thromboembolie veineuse

Un THS est associé à un risque accru de 1,3 à 3 fois de thromboembolies veineuses (TEV), c'est-à-dire de thromboses veineuses profondes ou d'embolie pulmonaire, au cours de la première année d'un THS, l'apparition d'une TEV est plus probable qu'ultérieurement (voir section 4.8).

Les patientes avec une thrombophilie connue ont un risque accru de TEV, un THS peut augmenter ce risque et est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir section 4.3).

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus incluent l'utilisation d'œstrogènes, un âge avancé, des interventions chirurgicales majeures, une immobilisation prolongée, un surpoids important (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), la grossesse/post-partum, le lupus érythémateux systémique (LES) et le cancer, il n'y a pas de consensus sur le rôle possible des varices dans la TEV, comme pour tous les patients postopératoires, des mesures préventives pour éviter une TEV après l'opération doivent être envisagées, en cas d'immobilisation prolongée après une opération planifiée, il est recommandé de suspendre le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention, le traitement ne doit être repris que lorsque la femme est à nouveau complètement mobilisée.

Chez les femmes sans antécédents de TEV, mais avec des parents au premier degré ayant déjà souffert de TEV à un jeune âge, un dépistage de la thrombophilie peut être envisagé, la patiente doit d'abord être informée de la portée limitée de cette procédure (seule une partie des défauts conduisant à une thrombophilie est identifiée), si un défaut thrombophilique est détecté et que des thromboses sont également connues chez des parents ou si le défaut détecté est grave (par exemple, déficit en antithrombine, en protéine S et/ou en protéine C ou une combinaison de défauts), un THS est contre-indiqué (voir section 4.3).

Chez les patientes sous traitement anticoagulant permanent, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué avant l'utilisation d'un THS.

Si une TEV se développe après le début du THS, le médicament doit être arrêté, les patientes doivent être informées qu'elles doivent immédiatement contacter un médecin si elles remarquent des symptômes possibles de thromboembolie (en particulier un gonflement douloureux d'une jambe, une douleur soudaine dans la poitrine, une dyspnée).

#### Maladie coronarienne

Il n'existe aucune preuve provenant d'études randomisées et contrôlées qu'une THS combinée avec œstrogène et progestatif ou une monothérapie à l'œstrogène protège les femmes d'un infarctus du myocarde, que celles-ci souffrent ou non d'une maladie coronarienne.

#### Thérapie combinée avec œstrogène et progestatif :

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté sous une THS combinée avec œstrogène et progestatif, car le risque de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires attribuables à la THS avec œstrogène et progestatif est très faible chez les femmes préménopausées en bonne santé, mais ce nombre augmente avec l'âge.

#### THS uniquement avec œstrogène :

Dans des études randomisées et contrôlées, aucune preuve d'un risque accru de maladie coronarienne n'a été trouvée chez les femmes hystérectomisées sous monothérapie à l'œstrogène.

#### Accident vasculaire cérébral ischémique

Le traitement combiné avec œstrogène et progestatif et la monothérapie à l'œstrogène sont associés à un risque accru jusqu'à 1,5 fois d'accident vasculaire cérébral ischémique, le risque relatif est indépendant de l'âge et de la période écoulée depuis la ménopause, cependant,

comme le risque de base de subir un AVC dépend fortement de l'âge, le risque global d'AVC pour les femmes sous THS augmente avec l'âge (voir section 4.8).

#### Autres maladies

Les œstrogènes peuvent provoquer une rétention hydrique, c'est pourquoi les patientes présentant des dysfonctionnements cardiaques ou rénaux doivent être surveillées attentivement.

Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant une thérapie de substitution hormonale ou à l'œstrogène, car des cas rares d'augmentation sévère des triglycérides plasmatiques, entraînant une pancréatite, ont été rapportés en lien avec une thérapie à l'œstrogène dans de telles circonstances.

Les œstrogènes administrés exogènement peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-œdème héréditaire et acquis.

Les œstrogènes augmentent la concentration de la globuline liant la thyroxine (TBG), entraînant une augmentation de l'hormone thyroïdienne circulante totale, mesurée par l'iode lié aux protéines (PBI), le taux de T4 (par colonne ou radio-immunoessai) ou le taux de T3 (radio-immunoessai), la captation de résine T3 est réduite, reflétant une augmentation de TBG, les concentrations libres de T4 et T3 ne changent pas, d'autres protéines de liaison peuvent être augmentées dans le sérum, comme la globuline liant les corticoïdes (CBG) et la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), entraînant une augmentation des corticostéroïdes ou des hormones sexuelles circulantes, les concentrations hormonales libres ou biologiquement actives restent inchangées, d'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

Sous une THS, les capacités cognitives ne s'améliorent pas, il existe des preuves d'un risque accru de démence probable chez les femmes qui avaient plus de 65 ans au début d'une THS combinée continue ou d'une monothérapie à l'œstrogène.

#### Augmentations de l'ALT

Dans des études cliniques avec des patients dont les infections par le virus de l'hépatite C (VHC) ont été traitées avec le régime combiné Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir et Dasabuvir avec ou sans Ribavirine, une augmentation de l'ALT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (ULN) est survenue significativement plus souvent chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme par exemple les contraceptifs hormonaux combinés (CHC), des augmentations de l'ALT ont également été observées chez les patients traités avec Glecaprevir/Pibrentasvir ou Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme les CHC, chez les femmes utilisant des médicaments avec d'autres œstrogènes que l'éthinylestradiol, comme par exemple l'estradiol, et Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir et Dasabuvir avec ou sans Ribavirine, le taux d'augmentation de l'ALT était similaire à celui des personnes ne recevant aucun œstrogène, en raison du nombre limité de femmes utilisant ces autres œstrogènes, il est néanmoins conseillé de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante avec les régimes combinés suivants : Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir et Dasabuvir avec ou sans Ribavirine et avec Glecaprevir/Pibrentasvir ou Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (voir section 4.5).

### Transmission possible d'estradiol aux enfants

Le gel d'estradiol peut être accidentellement transféré de la région cutanée sur laquelle il a été appliqué aux enfants, après la mise sur le marché, un développement mammaire et des masses mammaires ont été rapportés chez des filles prépubères, une puberté précoce, une gynécomastie et des masses mammaires chez des garçons prépubères après une exposition secondaire accidentelle à l'estradiol, dans la plupart des cas, ces symptômes ont régressé après l'arrêt de l'exposition à l'estradiol.

Les patientes doivent être informées : – de ne pas permettre à d'autres personnes, en particulier les enfants, de toucher la région cutanée exposée et de couvrir le site d'application avec des vêtements si nécessaire, en cas de contact, la peau de l'enfant doit être immédiatement lavée à l'eau et au savon, – de consulter un médecin en cas de signes et symptômes (développement mammaire ou autres changements sexuels) chez un enfant qui pourrait avoir été accidentellement exposé au gel d'estradiol.

### Autres indications

Le gel dosé Gynokadin n'a pas d'effet contraceptif, si l'utilisation d'estradiol est inévitable, une contraception non hormonale doit être effectuée.

Ce médicament contient 0,5 g d'alcool (éthanol) par dose de 1,25 g de gel, sur une peau lésée, il peut provoquer une sensation de brûlure, le médicament est inflammable jusqu'à ce qu'il soit complètement sec.

### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le métabolisme des œstrogènes peut être renforcé par l'utilisation simultanée de substances qui induisent les enzymes métabolisant les médicaments, notamment les enzymes du cytochrome P450, ces substances incluent les anticonvulsivants (par exemple, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par exemple, rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz), le ritonavir et le nelfinavir ont, lorsqu'ils sont utilisés en même temps que les stéroïdes hormonaux, des propriétés inductrices d'enzymes, bien qu'ils soient connus comme de puissants inhibiteurs d'enzymes, les médicaments à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes.

Cliniquement, un métabolisme accru des œstrogènes peut entraîner une diminution de l'effet des œstrogènes et des modifications du schéma de saignement utérin.

Lors de l'application transdermique, l'effet de premier passage dans le foie est contourné, de sorte que les œstrogènes appliqués par voie transdermique peuvent être moins affectés par les inducteurs enzymatiques que les hormones administrées par voie orale.

L'administration simultanée d'acide ascorbique et d'œstrogènes peut renforcer l'effet des œstrogènes, tandis que l'utilisation de phénylbutazones en même temps que des œstrogènes oraux peut en diminuer l'effet.

### Influence d'un THS avec des œstrogènes sur d'autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes réduisent considérablement les concentrations plasmatiques de lamotrigine en raison de l'induction de la

glucuronidation de la lamotrigine lors de l'administration simultanée, cela peut affecter le contrôle des crises, bien que l'interaction possible entre un traitement hormonal substitutif et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on suppose qu'une interaction similaire existe, ce qui peut entraîner une diminution du contrôle des crises chez les femmes utilisant les deux médicaments ensemble.

L'utilisation simultanée d'œstrogènes oraux avec le métoprolol ou l'imipramine peut entraîner un renforcement ou une prolongation de l'effet de ces substances actives.

L'utilisation simultanée d'œstrogènes oraux et de paracétamol, de benzodiazépines comme le lorazépam et le témazépam, de substances anticoagulantes et hypoglycémiantes peut entraîner une atténuation de l'effet de ces médicaments.

#### Examens de laboratoire

Les tests de tolérance au glucose, de coagulation sanguine, de fonction thyroïdienne et de métapyr peuvent être influencés.

#### Interactions pharmacodynamiques

Médicaments antiviraux à action directe (DAA) et médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme les COC

Dans les études cliniques avec le régime combiné ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine contre le VHC, une augmentation de l'ALT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) est survenue significativement plus souvent chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme les COC, de plus, des augmentations de l'ALT ont également été observées chez les patientes traitées avec le glécaprèvir/pibrentasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir qui prenaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme les COC.

Médicaments antiviraux à action directe (DAA) et médicaments contenant d'autres œstrogènes que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol

Chez les femmes utilisant des médicaments avec d'autres œstrogènes que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, le taux d'augmentation des valeurs d'ALT était similaire à celui des femmes ne recevant aucun œstrogène, en raison du nombre limité de femmes utilisant ces autres œstrogènes, il convient néanmoins de faire preuve de prudence lors de l'administration simultanée avec les régimes combinés suivants : ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine et avec le glécaprèvir/pibrentasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir section 4.4).

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Le gel dosé Gynokadin n'est pas indiqué pendant la grossesse, si une grossesse survient pendant le traitement avec le gel dosé Gynokadin, le traitement doit être immédiatement interrompu, la plupart des études épidémiologiques actuellement disponibles, qui sont pertinentes en ce qui concerne une exposition non intentionnelle du fœtus aux œstrogènes, ne montrent pas d'effets tératogènes ou fœtotoxiques.

##### Allaitement

Le gel dosé Gynokadin n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le gel dosé Gynokadin n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables pouvant survenir lors du traitement avec le gel dosé Gynokadin sont répertoriés dans le tableau 1 - classés par classes d'organes.

##### Remarque :

Lors du traitement avec le gel dosé Gynokadin sans progestatifs, un surdosage peut entraîner des saignements de rupture, lors de l'utilisation combinée du gel dosé Gynokadin et d'un progestatif, un saignement de privation survient généralement après la période de traitement par progestatif.

##### Risque de cancer du sein

Chez les femmes ayant suivi une thérapie combinée œstrogène-progestatif pendant plus de 5 ans, le risque de diagnostic de cancer du sein était multiplié par 2, chez les utilisatrices d'une monothérapie œstrogénique, l'augmentation du risque est moindre que chez les utilisatrices de préparations combinées œstrogène-progestatif, le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir section 4.4).

Des estimations du risque absolu basées sur les résultats de la plus grande étude randomisée, contrôlée par placebo (étude WHI) et de la plus grande méta-analyse à ce jour d'études épidémiologiques prospectives sont présentées : Voir tableaux 2, 3 et 4.

##### Risque de cancer de l'endomètre

Femmes postménopausées avec utérus intact

Environ 5 femmes sur 1 000 avec un utérus intact, qui n'utilisent pas de THS, développent un cancer de l'endomètre, chez les femmes avec un utérus intact, l'utilisation d'une monothérapie œstrogénique n'est pas recommandée, car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir section 4.4), en fonction de la durée de la monothérapie œstrogénique et de la dose d'œstrogène, le risque accru de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques variait de 5 à 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif à la monothérapie œstrogénique pendant au moins 12 jours par cycle peut éviter ce risque accru, dans l'étude Million Women, après 5 ans d'utilisation d'une THS combinée (séquentielle ou continue), le risque de cancer de l'endomètre n'était pas augmenté (RR 1,0 (IC à 95 % 0,8 – 1,2)).

##### Risque de cancer de l'ovaire

L'utilisation de médicaments à base d'œstrogènes seuls ou de médicaments combinés œstrogène-progestatif pour la THS est associée à un risque légèrement accru de diagnostic de cancer de l'ovaire (voir section 4.4), une méta-analyse de 52 études épidémiologiques montre un risque accru de cancer de l'ovaire pour les femmes qui utilisent actuellement la THS, par rapport aux femmes qui n'ont jamais utilisé la THS (RR 1,43 ; IC à 95 % 1,31 – 1,56), chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui utilisent une THS pendant 5 ans, environ un cas supplémentaire survient pour

2 000 utilisatrices, chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui n'utilisent pas de THS, environ 2 cas de cancer de l'ovaire sont diagnostiqués pour 2 000 femmes sur une période de 5 ans.

#### Risque de thromboembolies veineuses

Le risque de survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose des veines profondes des jambes ou du bassin ou une embolie pulmonaire, est multiplié par 1,3 à 3 lors d'un THS, la survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année de traitement qu'au cours des années suivantes (voir section 4.4), les résultats correspondants des études WHI sont présentés dans le tableau 5.

#### Risque de maladie coronarienne

Chez les utilisatrices d'un THS combiné œstrogène-progestatif âgées de plus de 60 ans, le risque de développer une maladie coronarienne est légèrement augmenté (voir section 4.4).

#### Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'une monothérapie œstrogénique ou d'une thérapie combinée œstrogène-progestatif est associée à un risque accru jusqu'à 1,5 fois d'accident vasculaire cérébral ischémique, le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté sous THS, ce risque relatif est indépendant de l'âge ou de la durée d'utilisation, cependant, comme le risque de base dépend fortement de l'âge, le risque global augmente chez les femmes sous THS avec l'âge (voir section 4.4).

Voir tableau 6.

D'autres effets indésirables ont été observés en relation avec un traitement œstrogène-progestatif : – Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ; – démence probable chez les femmes de plus de 65 ans (voir section 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation est d'une grande importance, elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament, les professionnels de santé sont invités à signaler tout cas suspecté d'effet indésirable à l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux, Département de pharmacovigilance, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, site web : [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de).

#### 4.9 Surdosage

##### a) Symptômes de surdosage

Tension et douleurs mammaires, leucorrhée cervicale, saignements génitaux, nausées et vomissements peuvent être des signes d'un surdosage relatif, ils peuvent également survenir chez les enfants et les jeunes filles après l'ingestion de doses élevées d'œstrogènes, en raison de la très faible toxicité de l'estradiol, des effets toxiques supplémentaires ne sont pas attendus.

##### b) Mesures thérapeutiques en cas de surdosage

Les symptômes mentionnés sont temporaires, ils ne nécessitent pas de traitement spécifique et peuvent être éliminés par une réduction de la dose ou un arrêt du traitement, aucun antidote spécifique n'est connu.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Œstrogènes, code ATC : G03CA03

La substance active, le 17 $\beta$ -estradiol synthétique, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol humain endogène, il substitue la perte de production d'œstrogènes chez les femmes ménopausées et atténue les symptômes associés.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Après application cutanée de Gynokadin gel dosé, l'estradiol pénètre directement dans la circulation sanguine par diffusion transdermique, évitant ainsi le premier passage hépatique et la métabolisation massive en estrone connue lors de l'administration orale.

En cas de médication continue, on peut supposer une biodisponibilité comprise entre 5 % et 6 %.

#### Distribution

Lors d'une application quotidienne de Gynokadin gel dosé, le taux sérique d'estradiol atteint un équilibre en quelques jours, dont le niveau dépend de la dose ; pour une application de 1,5 mg d'estradiol (correspondant à 2,5 g de gel), le taux moyen d'estradiol se situait entre 60 et 80 pg/ml, pour l'estrone, on mesurait en état d'équilibre en moyenne environ 50 pg/ml, ce qui correspond à un rapport estrone : estradiol d'environ 1, donc dans la plage physiologique des femmes fertiles avant la ménopause ; lors de l'application de 5 g de Gynokadin gel dosé (3 mg d'estradiol) sur la même surface d'application que pour 2,5 g de gel, des taux sanguins environ 70 % plus élevés sont atteints, les taux absolus d'estrone et d'estradiol pendant le traitement avec 2,5 g de Gynokadin gel dosé se situent dans la plage de la phase folliculaire moyenne à tardive d'un cycle ovulatoire.

Lors d'une application à faible dose de Gynokadin gel dosé (0,75 mg d'estradiol, correspondant à 1,25 g de gel), des concentrations médianes d'estradiol de 32 et 33,5 pg/ml ont été obtenues après 12 semaines d'application dans deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle ; dans une autre étude pharmacocinétique avec 24 femmes postménopausées et une application de 0,75 mg d'estradiol, correspondant à 1,25 g de gel (1 dose de Gynokadin gel dosé), une fois par jour pendant 14 jours au total, une concentration sérique moyenne (cavg) d'estradiol de 28,3 pg/ml a été déterminée au fil du temps et une quantité de substance active systémique disponible quotidiennement de 35,1  $\mu$ g d'estradiol a été calculée.

#### Biotransformation et élimination

L'estradiol est principalement métabolisé dans le foie, où, en plus de l'estrone, l'estriol, tous deux libres ou liés sous forme de glucuronides ou de sulfates, est formé ; ils sont moins actifs que l'estradiol, l'excrétion des glucuronides et des sulfates se fait principalement par l'urine.

### 5.3 Données précliniques de sécurité

En raison des différences marquées entre les espèces animales de laboratoire et par rapport à l'homme, les résultats des études animales avec les œstrogènes n'ont qu'une valeur prédictive limitée pour l'application chez l'homme.

Chez les animaux de laboratoire, l'estradiol ou le valérate d'estradiol ont montré un effet embryolétal même à des doses relativement faibles, des malformations du tractus urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées.

Des études de toxicité avec Gynokadin gel dosé ont été réalisées chez des souris, des rats, des cobayes et des lapins ; chez les lapins, des doses équivalentes à 16 – 32 µg/kg d'estradiol ont été appliquées par voie cutanée pendant 4 semaines et 100 µg/kg pendant 5 jours, chez les souris une seule fois 800 – 1000 µg/kg, chez les rats 25 – 75 µg/kg pendant 3 – 4 semaines et chez les cobayes 1,5 – 4 mg/kg à plusieurs reprises ; lors de ces essais, aucune intolérance locale n'a été observée, une augmentation significative du poids de l'utérus avec les modifications morphologiques typiques d'une stimulation œstrogénique a été observée.

Sur la base des études conventionnelles de toxicité en cas d'administration répétée, de génotoxicité et de potentiel cancérigène, les données précliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme, à l'exception de ceux déjà décrits dans d'autres sections de cette notice.

## 6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Carbomer 980 NF, éthanol 96 %, trométhamine, eau purifiée.

### 6.2 Incompatibilités

Non applicable.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans, durée de conservation après ouverture : 3 mois.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Aucune condition de stockage particulière n'est requise pour ce médicament.

### 6.5 Nature et contenu du récipient

Distributeur doseur, OP avec 80 g de gel N 1, OP avec 240 g de gel (3 × 80 g) N 3.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION

Besins Healthcare Germany GmbH, Mariendorfer Damm 3, 12099 Berlin, Téléphone : +49 30 408199-0, Télécopie : +49 30 408199-100, E-mail : [medizin@besins-healthcare.com](mailto:medizin@besins-healthcare.com), [www.besins-healthcare.de](http://www.besins-healthcare.de).

## 8. NUMÉRO D'AUTORISATION

52958.00.00

## 9. DATE DE DÉLIVRANCE/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de délivrance de l'autorisation : 30 juin 2005, Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 20 août 2012.

10. ÉTAT DES INFORMATIONS  
Septembre 2025.

11. LIMITATION DE VENTE  
Sur ordonnance.

Rote Liste Service GmbH, septembre 2025, www.fachinfo.de, Mainzer Landstraße 55, 60329 Francfort.

Tableau 1

Classe d'organes du système	Occasionnellement ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Rarement ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Très rarement ( $< 1/10.000$ )
Affections du système nerveux		céphalées de type migraineux	
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact (si nécessaire, réajustement des lentilles de contact requis)
Affections vasculaires			Aggravation ou inflammation varices; augmentation de la pression artérielle
maladies du tractus gastro-intestinal		troubles gastro-intestinaux (par exemple, nausées, flatulences)	
maladies du foie et des voies biliaires		maladies de la vésicule biliaire	cholestase; risque accru de cholélithiase; troubles de la fonction hépatique
maladies de la peau et du tissu sous-cutané	irritations locales de la peau (démangeaisons, rougeurs, éruptions cutanées); chloasma		
maladies des	tension mammaire;	mastopathie	

organes génitaux et de la glande mammaire	leucorrhée		
Maladies générales et troubles au site d'administration	rétenion d'eau extracellulaire, formation d'œdème		
Examens	Augmentation de poids		

Tableau 2

Plus grande méta-analyse à ce jour d'études épidémiologiques prospectives  
 Risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation chez les femmes avec un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Âge au début de THS (années)	Incidence pour 1.000 non-utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (50 – 54 ans)*	Risque relatif	Cas supplémentaires pour 1.000 THS-Utilisatrices après 5 ans
THS uniquement avec œstrogène			
50	13,3	1,2	2,7
Thérapie combinée avec œstrogène et progestatif			
50	13,3	1,6	8,0

\* basé sur les taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez les femmes avec un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Remarque : Étant donné que l'incidence de fond du cancer du sein varie selon le pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change proportionnellement.

Tableau 3

Risque estimé supplémentaire de cancer du sein après 10 ans d'utilisation chez les femmes avec un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Âge au début de la THS (années)	Incidence pour 1.000 Non-utilisatrices d'une THS sur une période de 5 ans (50 – 59 ans)**	Risque relatif	Cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS uniquement avec œstrogène			
50	26,6	1,3	7,1
Thérapie combinée avec œstrogène et progestatif			
50	26,6	1,8	20,8

\*\* basé sur les taux d'incidence de départ en Angleterre en 2015 chez les femmes avec un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Remarque : Étant donné que l'incidence de fond du cancer du sein varie selon le pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change proportionnellement.

Tableau 4

Études US-WHI – risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Groupe d'âge (années)	Incidence pour 1.000 femmes dans le bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif (IC à 95 %)	Cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
Monothérapie aux œstrogènes (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) +
Œstrogène + Progestatif (CEE + MPA)‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

+ Étude WHI chez les femmes sans utérus, qui n'a pas montré de risque accru de cancer du sein.

‡ Lors de la restriction de l'évaluation aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude le risque n'a pas semblé augmenté pendant les 5 premières années de traitement : Après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les femmes non traitées.

Tableau 5

Études WHI – risque supplémentaire de TEV après 5 ans d'utilisation

Groupe d'âge (années)	Incidence pour 1.000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif (IC à 95 %)	Cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans
Monothérapie orale aux œstrogènes***			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Thérapie combinée orale œstrogènes-progestatifs			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\*\*\* Étude chez les femmes sans utérus

Tabelle 6

Études combinées WHI – risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique\*\*\*\* après

5 ans d'utilisation	Incidence pour 1.000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC à 95 %)	Cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS sur 5 ans 50 – 59
8	8	3 (1 – 5)	3 (1 – 5)

\*\*\*\* Il n'a pas été fait de distinction entre l'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique.

Transtoyou