

1. VAISTO PAVADINIMAS

Gynokadin® Dozavimo gelis
0,6 mg/g gelis

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 g gelio yra 0,62 mg estradiolio hemihidrato-(atitinka 0,6 mg estradiolio).

Kita veiklioji medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šis vaistas turi 0,5 g alkoholio (etanolio) vienoje 1,25 g gelio dozėje.

Visą kitų sudedamųjų dalių sąrašą žr. 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Gelis

Permatomas, šiek tiek opalizuojantis gelis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Indikacijos

- Skirta gydyti simptomus, atsirandančius dėl sumažėjusios estradiolio gamybos kiaušidėse menopauzės metu ir po jos arba po ovariectomijos (klimakterinis sindromas),
- skirta gydyti estrogeno trūkumo sukeltus regresijos reiškinius šlapimo ir lytiniuose organuose.

Šio vaisto vien tik (be reguliaraus gestagenų papildymo) naudojimas menopauzės metu ir po jos gali būti taikomas tik histerektomiją patyrusioms moterims.

4.2 Dozavimas ir vartojimo būdas

Dozavimas

Tiek pradėdant, tiek tęsiant estrogenų trūkumo simptomų gydymą, reikia taikyti mažiausią veiksmingą dozę trumpiausiam galimam gydymo laikotarpiui (žr. 4.4 skyrių).

Paprastai 2,5 g Gynokadin dozavimo gelio (atitinka 2 dozavimo vienetus) vartojama 1 kartą per dieną.

Pacientės, kurios anksčiau buvo gydomos geriamaisiais estrogenais, turėtų pradėti vartoti Gynokadin dozavimo gelį tik praėjus savaitei po tablečių nutraukimo arba kai simptomai vėl pasireiškia, tolesnėje terapijoje dozė turėtų būti individualiai pritaikyta.

Krūtų įtampa laikoma per didelės dozės ženklu, gydymą reikėtų tęsti su sumažinta doze, jei simptomai po kelių savaičių nepagerėja, dozę galima padidinti (iki 5 g Gynokadin dozavimo gelio, atitinka 4 dozavimo vienetus), priklausomai nuo hormoninių trūkumo požymių, dozė turėtų būti reguliariai peržiūrima.

Gynokadin dozavimo gelis paprastai turėtų būti vartojamas cikliškai, po 3 savaičių kasdienio gelio vartojimo seka savaitė be gydymo, jei dar yra menstruacijų, gydymo pradžia turėtų būti pritaikyta

prie ciklo ir prasidėti 5 dieną po menstruacijų pradžios, jei menstruacijų nebėra, gydymą galima pradėti bet kada.

Nenutrūkstamas neciklinis Gynokadin dozavimo gelio vartojimas gali būti taikomas tais atvejais, kai estrogenų trūkumo požymiai per gydymo pertraukos savaitę yra per stiprūs, nuolatinė terapija taip pat nurodoma moterims po kiaušidžių pašalinimo operacijos.

Ilgalaikis Gynokadin dozavimo gelio vartojimas menopauzės metu moterims su nepažeista gimda turėtų būti papildytas reguliariu gestageno vartojimu pagal gydytojo nurodymus, gestageno vartojimas turėtų prasidėti 10-ąją Gynokadin dozavimo gelio vartojimo dieną ir tęstis 12 dienų iki gydymo pertraukos savaitės pradžios (ciklinė pakaitinė terapija), su nepažeista gimdos gleivine per terapijos pertraukos savaitę po Gynokadin dozavimo gelio ir gestageno preparato nutraukimo gali pasireikšti reguliaros nutraukimo kraujavimai, histerektomizuotoms moterims gestageno papildymas nerekomenduojamas, išskyrus atvejus, kai diagnozuota endometriozė (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo būdas

Norint teisingai dozuoti Gynokadin dozavimo gelį su dozavimo pompa, rekomenduojama tokia procedūra: paspaudus dozavimo galvutę, gelio srovė visiškai išsiskiria (atitinka 1 dozavimo vienetą), kiekvienas dozavimo vienetas turi 1,25 g gelio, mygtuką reikia spausti tiek kartų, kiek reikia norimai dozei, po to gelis pirštais užtepamas ant atitinkamų odos vietų ir įtrinamas.

Pradėjus naudoti dozavimo pompą, gali būti, kad pirmoji dozė neatitinka tiksliai vieno dozavimo vieneto, todėl rekomenduojama pirmąją dozę išmesti.

Po naudojimo dozavimo pompa visada turi būti uždaryta.

Iš dozavimo pompos galima paimti 64 vienkartinės dozės (atitinka 32 dienas vartojant įprastą 2,5 g gelio (2 dozavimo vienetai) dozę kasdien), Gynokadin dozavimo gelis turėtų būti tepamas ant kuo didesnio ploto, pageidautina ant rankų ir pečių, užtepti reikia įprastą 2,5 g gelio (2 dozavimo vienetai) dozę reikia tepti ant visos rankos, įskaitant petį (apie 1500 cm²), ir lengvai įtrinti, 5 g gelio (4 dozavimo vienetai) reikia naudoti abiem rankoms.

Jei reikia sumažinti dozę, galima naudoti 1 dozavimo vienetą, padidinus dozę galima naudoti iki 4 dozavimo vienetų.

Po naudojimo rankas reikia kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu.

Gynokadin dozavimo gelis neturėtų būti naudojamas genitalijų srityje, ant krūtų ar gleivinės.

Gelis visiškai ir nematomai išdžiūsta ant odos per 2 – 3 minutes, drabužius reikėtų apsivilkti tik po to, kai gelis išdžiūvo.

Pacientės turėtų būti informuotos, kad vaikai neturėtų liestis su kūno vieta, ant kurios buvo užteptas estradiolio gelis (žr. 4.4 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

– Esamas arba buvęs krūties vėžys arba įtarimas dėl jo;

- nuo estrogenų priklausomas piktybinis navikas arba įtarimas dėl jo (pvz., endometriumo karcinoma);
- nepaaiškintas kraujavimas iš lytinių organų;
- negydyta endometriumo hiperplazija;
- buvusios arba esamos veninės tromboembolinės ligos (giliųjų venų trombozė, plaučių embolija);
- žinomos trombofilinės ligos (pvz., baltymo C, baltymo S arba antitrombino trūkumas, žr. 4.4 skyrių);
- esamos arba neseniai buvusios arterinės tromboembolinės ligos (pvz., krūtinės angina, miokardo infarktas);
- ūminė kepenų liga arba buvusios kepenų ligos, kol kepenų fermentų rodikliai negrįžta į normą;
- Porfirija;
- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai iš 6.1 skyriuje nurodytų pagalbinių medžiagų.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės vartojant

Hormonų pakaitinė terapija (HRT) turėtų būti pradama tik gydant tokius po menopauzės atsiradusius simptomus, kurie blogina gyvenimo kokybę, nauda ir rizika turėtų būti kruopščiai įvertinamos kiekvienu atveju bent kartą per metus, HRT turėtų būti tęsiama tik tol, kol nauda viršija riziką.

Yra tik riboti duomenys apie HRT rizikos vertinimą ankstyvos menopauzės atveju, tačiau kadangi absoliuti rizika jaunesnėms moterims yra mažesnė, naudos ir rizikos santykis jaunesnėms moterims gali būti palankesnis nei vyresnėms.

Medicininis tyrimas / kontroliniai tyrimai

Prieš pradant arba atnaujinant HRT, reikia surinkti išsamią paciento asmeninę ir šeimos anamnezę, fizinis tyrimas (įskaitant pilvo ir krūties) turėtų būti orientuotas pagal šias anamnezės bei kontraindikacijas ir įspėjimus, gydymo metu rekomenduojama reguliariai atlikti kontrolinius tyrimus, kurių dažnumas ir pobūdis priklauso nuo individualios moters rizikos situacijos, moterys turėtų būti informuotos, kokius krūtų pokyčius jos turi pranešti gydytojui (žr. „Krūties vėžys“ toliau), tyrimai, įskaitant tinkamus vaizdavimo metodus, tokius kaip mamografija, turėtų būti atliekami pagal dabartinę įprastinę prevencijos praktiką ir individualius klinikinius poreikius.

Situacijos, reikalaujančios stebėjimo

Pacientės turėtų būti atidžiai stebimos, jei yra arba buvo viena iš šių situacijų ar ligų arba jos pablogėjo nėštumo metu ar ankstesnio hormoninio gydymo metu, reikėtų atsižvelgti į tai, kad šios situacijos ar ligos gali vėl pasireikšti arba pablogėti hormonų pakaitinės terapijos su Gynokadin dozavimo geliu metu:

- Leiomioma (gimdos mioma) arba endometrioze;
- Tromboembolijų rizikos veiksniai (žr. žemiau);
- Estrogenams priklausomų navikų rizikos veiksniai, pvz., pirmos eilės giminaičių krūties vėžys;
- Hipertenzija;
- Kepenų ligos (pvz., kepenų adenoma);
- Cukrinis diabetas su kraujagyslių pažeidimu arba be jo;
- Cholelitiazė;
- Migrena arba (stiprūs) galvos skausmai;
- Sistemine raudonoji vilklige (SRV); – Endometriumo hiperplazija anamnezėje (žr. žemiau);

- Epilepsija;
- Astma;
- Otoklerozė.

Priežastys nedelsiant nutraukti gydymą

Gydymas turi būti nutrauktas, jei atsiranda kontraindikacija arba šiose situacijose:

- Gelta arba kepenų funkcijos pablogėjimas;
- Reikšmingas kraujospūdžio padidėjimas;
- Migrenos tipo galvos skausmų atsiradimas;
- Nėštumas.

Endometriumo hiperplazija ir vėžys

Moterims su nepažeista gimda ilgalaikės estrogenų monoterapijos metu padidėja endometriumo hiperplazijos ir karcinomos rizika, pranešama, kad estrogenų monoterapijos vartotojų rizika susirgti endometriumo karcinoma padidėja nuo 2 iki 12 kartų, palyginti su moterimis, nevartojančiomis HRT, priklausomai nuo vartojimo trukmės ir estrogenų dozės (žr. 4.8 skyrių), po gydymo nutraukimo rizika gali išlikti padidėjusi mažiausiai 10 metų, papildomas ciklinis gestageno skyrimas mažiausiai 12 dienų per mėnesį arba per 28 dienų ciklą arba nuolatinis kombinuotas estrogenų-gestageno gydymas moterims su nepažeista gimda kompensuoja papildomą riziką, kurią sukelia estrogenų monoterapija.

Prasiveržimo ir tepimo kraujavimai gali pasireikšti per pirmuosius gydymo mėnesius, jei tokie kraujavimai atsiranda vėliau gydymo metu arba tęsiasi po gydymo pabaigos, reikia nustatyti priežastį ir, jei reikia, atlikti endometriumo biopsiją, kad būtų atmesta endometriumo piktybinė liga.

Endometrioze

Nekliudoma estrogenų stimuliacija gali sukelti likusių endometrioze židinių priešvėžinę ar vėžinę transformaciją, todėl reikėtų apsvarstyti galimybę skirti gestageną kartu su estrogenų pakaitine terapija tais atvejais, kai dėl endometrioze buvo atlikta histerektomija ir yra likusi endometrioze.

Krūties vėžys

Yra įrodymų apie padidėjusią krūties vėžio riziką moterims, kurios gauna kombinuotą HRT su estrogenais ir gestagenais arba tik su estrogenais, ši rizika priklauso nuo HRT trukmės.

Kombinuota terapija su estrogenais ir gestagenais:

Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo Women's Health Initiative Study (WHI) ir prospektyvinių epidemiologinių tyrimų metaanalizės metu buvo nustatyta padidėjusi krūties vėžio rizika moterims, kurios vartoja estrogenų ir gestagenų derinį kaip HRT, ši rizika pasireiškia po maždaug 3 (1 – 4) metų (žr. 4.8 skyrių).

HRT tik su estrogenais:

WHI tyrimas neparodė padidėjusios krūties vėžio rizikos histerektomiją patyrusioms moterims, vartojančioms estrogenų monoterapiją, stebėjimo tyrimai dažniausiai parodė šiek tiek padidėjusią krūties vėžio diagnozės riziką, kuri buvo mažesnė nei estrogenų-gestagenų derinių vartotojų rizika (žr. 4.8 skyrių).

Didelės metaanalizės rezultatai parodė, kad po gydymo pabaigos padidėjusi rizika laikui bėgant mažėja, o laikas iki grįžimo į amžiui atitinkantį pagrindinį rizikos lygį priklauso nuo ankstesnio HRT vartojimo trukmės, jei HRT buvo vartojama ilgiau nei 5 metus, rizika gali išlikti 10 metų ar ilgiau.

HRT, ypač kombinuotas gydymas su estrogenais ir gestagenais, sukelia padidėjusią krūties tankį mamografijoje, kas gali neigiamai paveikti radiologinę krūties vėžio diagnostiką.

Kiaušidžių vėžys

Kiaušidžių vėžys yra daug retesnis nei krūties vėžys, epidemiologiniai didelės metaanalizės duomenys rodo šiek tiek padidėjusią riziką moterims, kurios vartoja estrogenų monovaistus ar kombinuotus estrogenų-gestagenų vaistus kaip HRT, ši rizika pasireiškia per 5 vartojimo metus ir po gydymo pabaigos laikui bėgant mažėja, kai kurie kiti tyrimai, įskaitant WHI tyrimą, rodo, kad atitinkama rizika vartojant kombinuotą HRT yra panaši arba šiek tiek mažesnė (žr. 4.8 skyrių).

Venų tromboembolija

HRT yra susijusi su 1,3-3 kartus padidėjusia venų tromboembolijos (VTE) rizika, t. y. giliųjų venų trombozės ar plaučių embolijos, pirmaisiais HRT metais VTE atsiradimo tikimybė yra didesnė nei vėliau (žr. 4.8 skyrių).

Pacientės, turinčios žinomą trombofiliją, turi padidėjusią VTE riziką, HRT gali padidinti šią riziką ir todėl yra kontraindikuotina šioms pacientėms (žr. 4.3 skyrių).

Bendrieji pripažinti VTE rizikos veiksniai yra estrogenų vartojimas, vyresnis amžius, didelės operacijos, ilgesnė imobilizacija, didelis antsvoris (KMI > 30 kg/m²), nėštumas/po gimdymo, sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) ir vėžys, nėra sutarimo dėl galimo varikozės vaidmens VTE, kaip ir visiems pooperaciniams pacientams, turi būti apsvarstytos prevencinės priemonės VTE prevencijai po operacijos, ilgesnės imobilizacijos po planinės operacijos atveju rekomenduojama nutraukti HRT 4-6 savaites prieš procedūrą, gydymas turėtų būti atnaujintas tik tada, kai moteris vėl visiškai mobilizuota.

Moterims, neturinčioms VTE istorijos, bet turinčioms pirmos eilės giminaičių, kurie jau jauname amžiuje sirgo VTE, gali būti svarstomas trombofilijos patikrinimas, prieš tai pacientė turėtų būti išsamiai informuota apie šios procedūros ribotą reikšmę (nustatoma tik dalis defektų, kurie sukelia trombofiliją), jei nustatomas trombofilinis defektas ir taip pat žinomos trombozės giminaičiams arba nustatytas defektas yra sunkus (pvz., antitrombino, baltymo S ir/ar baltymo C trūkumas arba defektų derinys), HRT yra kontraindikuotina (žr. 4.3 skyrių).

Pacientėms, kurios nuolat gydomos antikoaguliantais, prieš pradėdant HRT reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Jei po HRT pradžios išsivysto VTE, vaistas turi būti nutrauktas, pacientės turi būti informuotos, kad jos nedelsiant susisiektų su gydytoju, jei pastebi galimus tromboembolijos simptomus (ypač skausmingą kojos patinimą, staigų krūtinės skausmą, dusulį).

Koronarinė širdies liga

Nėra jokių atsitiktinių, kontroliuojamų tyrimų įrodymų, kad kombinuota HRT su estrogenų ir gestagenų arba estrogeno monoterapija apsaugo moteris nuo miokardo infarkto, nepriklausomai nuo to, ar jos turi koronarinę širdies ligą, ar ne.

Kombinuota terapija su estrogenų ir gestagenų:

Santykinė koronarinės širdies ligos rizika yra šiek tiek padidėjusi naudojant kombinuotą HRT su estrogenų ir gestagenų, kadangi pradinė koronarinės širdies ligos rizika labai priklauso nuo amžiaus, papildomų atvejų, susijusių su HRT su estrogenų ir gestagenų, skaičius yra labai mažas sveikoms priešmenopauzinėms moterims, tačiau skaičius didėja su amžiumi.

HRT tik su estrogenų:

Atsitiktinių, kontroliuojamų tyrimų metu nebuvo rasta įrodymų apie padidėjusią koronarinės širdies ligos riziką histerektomizuotoms moterims, naudojančioms estrogeno monoterapiją.

Išeminis insultas

Kombinuotas gydymas su estrogenų ir gestagenų bei estrogeno monoterapija yra susiję su iki 1,5 karto padidėjusia išeminio insulto rizika, santykinė rizika nepriklauso nuo amžiaus ir laiko, praėjusio nuo menopauzės, tačiau, kadangi pradinė insulto rizika labai priklauso nuo amžiaus, bendroji insulto rizika moterims, naudojančioms HRT, didėja su amžiumi (žr. 4.8 skyrių).

Kitos ligos

Estrogenai gali sukelti skysčių susilaikymą, todėl pacientės su širdies ar inkstų funkcijos sutrikimais turi būti atidžiai stebimos.

Moterys su esama hipertrigliceridemija turi būti atidžiai stebimos estrogeno ar hormonų pakaitinės terapijos metu, nes estrogeno terapijos metu tokiomis aplinkybėmis buvo pranešta apie retus stipraus trigliceridų padidėjimo plazmoje atvejus, sukėlusius pankreatitą.

Iš išorės vartojami estrogenai gali sukelti ar pabloginti paveldimo ir įgyto angioedemos simptomus.

Estrogenai padidina tiroksiną jungiančio globulino (TBG) koncentraciją, dėl ko padidėja bendras cirkuliuojančių skydliaukės hormonų kiekis, kuris matuojamas pagal baltymais susijusį jodą (PBI), T4 lygį (kolonų arba radioimunologinį tyrimą) arba T3 lygį (radioimunologinį tyrimą), T3 dervos absorbcija yra sumažėjusi, kas atspindi TBG padidėjimą, laisvų T4 ir T3 koncentracijos nesikeičia, kiti jungiamieji baltymai serume gali būti padidėję, kaip kortikoidus jungiantis globulinas (CBG) ir lytinius hormonus jungiantis globulinas (SHBG), kas sukelia cirkuliuojančių kortikosteroidų ir lytinių hormonų padidėjimą, laisvų ar biologiškai aktyvių hormonų koncentracijos lieka nepakitusios, kiti plazmos baltymai gali būti padidėję (angiotenzinogenas/renino substratas, alfa-1-antitripsinas, ceruloplazminas).

Naudojant HRT kognityviniai gebėjimai negerėja, yra įrodymų apie padidėjusią tikėtinos demencijos riziką moterims, kurios pradėjo nuolatinę kombinuotą HRT arba estrogeno monoterapiją būdamos vyresnės nei 65 metų.

ALT padidėjimai

Klinikinių tyrimų metu su pacientais, kurių hepatito C viruso infekcijos (HCV) buvo gydomos kombinuotu režimu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ir Dasabuvir su arba be Ribavirino, ALT padidėjimas daugiau nei 5 kartus viršutinės normos ribos (ULN) buvo žymiai dažnesnis moterims, kurios vartojo etinilestradiolio turinčius vaistus, tokius kaip KHK, taip pat buvo stebėti ALT padidėjimai moterims, kurios buvo gydomos Glecaprevir/Pibrentasvir arba Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ir vartojo etinilestradiolio turinčius vaistus, moterims, kurios vartojo vaistus su kitais estrogenais nei etinilestradiolis, kaip Estradiolis, ir Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ir Dasabuvir su arba be Ribavirino, ALT padidėjimų dažnis buvo panašus kaip tų, kurios nevartojo jokių estrogenų, dėl riboto moterų, vartojančių šiuos kitus estrogenus, skaičiaus, vis dėlto reikia būti atsargiems kartu vartojant su šiais kombinuotais režimais: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ir Dasabuvir su arba be Ribavirino ir su Glecaprevir/Pibrentasvir arba Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (žr. 4.5 skyrių).

Galimas estradiolio perdavimas vaikams

Estradiolio gelis gali netyčia būti perduotas nuo odos srities, ant kurios jis buvo užteptas, vaikams, po pateikimo į rinką buvo pranešta apie krūtų vystymąsi ir krūtų mases priešpubertinėms mergaitėms, ankstyvą brendimą, ginekomastiją ir krūtų mases priešpubertiniams berniukams po netyčinio antrinio estradiolio poveikio, daugeliu atvejų šie simptomai išnyko nutraukus estradiolio poveikį.

Pacientės turėtų būti informuotos: – neleisti kitiems asmenims, ypač vaikams, liesti paveiktos odos srities ir prireikus uždengti taikymo vietą drabužiais, kontakto atveju vaiko oda turėtų būti nedelsiant nuplauta vandeniu ir muilu, – pastebėjus požymius ir simptomus (krūtų vystymąsi ar kitus lytinius pokyčius) vaikui, kuris galėjo netyčia būti paveiktas estradiolio geliu, kreiptis į gydytoją.

Kiti nurodymai

Gynokadin dozavimo gelis neturi kontraceptinio poveikio, jei estradiolio vartojimas yra neišvengiamas, turėtų būti naudojama nehormoninė kontracepcija.

Šis vaistas turi 0,5 g alkoholio (etanolio) vienoje 1,25 g gelio dozėje, pažeistoje odoje gali sukelti deginimo pojūtį, vaistas yra degus, kol visiškai neišdžiūsta.

4.5 Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos

Estrogenų metabolizmą gali sustiprinti kartu vartojamos medžiagos, kurios indukuoja vaistų metabolizuojančius fermentus, ypač citochromo P450 fermentus, prie šių medžiagų priskiriami antikonvulsantai (pvz., fenobarbitalis, fenitoinas, karbamazepinas) ir antiinfekciniai vaistai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, nevirapinas, efavirezas), ritonaviras ir nelfinaviras, kai vartojami kartu su steroidiniais hormonais, turi fermentus stimuliuojančių savybių, nors iš tikrųjų yra žinomi kaip stiprūs fermentų inhibitoriai, augaliniai vaistai, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), gali indukuoti estrogenų metabolizmą.

Klinikinėje praktikoje padidėjęs estrogenų metabolizmas gali sumažinti estrogenų poveikį ir sukelti gimdos kraujavimo modelio pokyčius.

Transderminio vartojimo atveju kepenų pirmojo praėjimo efektas yra apeinamas, todėl transderminiai estrogenai gali būti mažiau paveikti fermentų induktorių nei per burną vartojami hormonai.

Kartu vartojant askorbo rūgštį ir estrogenus, gali sustiprėti estrogenų poveikis, o kartu vartojant fenilbutazonus su per burną vartojamais estrogenais, jų poveikis gali sumažėti.

Estrogenų HRT poveikis kitiems vaistams

Nustatyta, kad estrogenų turintys hormoniniai kontraceptikai dėl lamotrigino gliukuronidacijos indukcijos žymiai sumažina lamotrigino koncentraciją plazmoje, kai vartojami kartu, tai gali pabloginti traukulių kontrolę, nors galimas sąveikos tarp hormonų pakaitinės terapijos ir lamotrigino tyrimas nebuvo atliktas, manoma, kad egzistuoja panaši sąveika, kuri gali sumažinti traukulių kontrolę moterims, vartojančioms abu vaistus kartu.

Kartu vartojant per burną vartojamus estrogenus su metoprololiu arba imipraminu, gali sustiprėti arba pailgėti šių veikliųjų medžiagų poveikis.

Kartu vartojant per burną vartojamus estrogenus ir paracetamolį, benzodiazepinus, tokius kaip lorazepamas ir temazepamas, kraujo krešėjimą mažinančias ir cukraus kiekį kraujyje mažinančias medžiagas, gali sumažėti šių vaistų poveikis.

Laboratoriniai tyrimai

Gliukozės tolerancijos, kraujo krešėjimo, metirapono ir skydliaukės funkcijos tyrimai gali būti paveikti.

Farmakodinaminės sąveikos

Tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai (DAAs) ir etinilestradiolio turintys vaistai, tokie kaip KHK Klinikiniuose tyrimuose su kombinuotu režimu ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru ir dasabuviru su arba be ribavirino nuo HCV, ALT padidėjimas daugiau nei 5 kartus viršijant viršutinę normos ribą (ULN) buvo žymiai dažnesnis moterims, vartojančioms etinilestradiolio turinčius vaistus, tokius kaip KHK, be to, ALT padidėjimai buvo pastebėti ir pacientams, gydytiems glekapreviru/pibrentasviru arba sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru, moterims, vartojančioms etinilestradiolio turinčius vaistus, tokius kaip KHK.

Tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai (DAAs) ir vaistai, kurių sudėtyje yra kitų estrogenų nei etinilestradiolis, pvz., estradiolis

Moterims, vartojančioms vaistus su kitais estrogenais nei etinilestradiolis, pvz., estradioliu, ir ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru ir dasabuviru su arba be ribavirino, ALT padidėjimo dažnis buvo panašus kaip ir toms, kurios nevartojo jokių estrogenų, tačiau dėl riboto moterų, vartojančių šiuos kitus estrogenus, skaičiaus, reikia būti atsargiems kartu skiriant šiuos kombinuotus režimus: ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru ir dasabuviru su arba be ribavirino ir su glekapreviru/pibrentasviru arba sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru (žr. skyrių 4.4).

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymas

Nėštumas

Gynokadin dozavimo gelis nėra skirtas vartoti nėštumo metu, jei gydymo Gynokadin dozavimo geliu metu pastojama, gydymą reikia nedelsiant nutraukti, dauguma šiuo metu turimų

epidemiologinių tyrimų, kurie yra svarbūs dėl netyčinio estrogenų poveikio vaisiui, nerodo teratogeninio ar fetotoksinio poveikio.

Žindymo laikotarpis

Gynokadin dozavimo gelis nėra skirtas vartoti žindymo laikotarpiu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gynokadin dozavimo gelis neturi įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamas poveikis, kuris gali pasireikšti gydymo Gynokadin dozavimo geliu metu, yra išvardytas 1 lentelėje – pagal organų klases.

Pastaba:

Gydant Gynokadin dozavimo geliu be gestagenų, perdozavus gali pasireikšti proveržio kraujavimas, o kartu vartojant Gynokadin dozavimo gelį ir gestageną, paprastai po gestageno gydymo laikotarpio pasireiškia nutraukimo kraujavimas.

Krūties vėžio rizika

Moterims, kurios daugiau nei 5 metus vartojo kombinuotą estrogenų-gestagenų terapiją, krūties vėžio diagnozės rizika buvo iki 2 kartų didesnė, estrogenų monoterapijos vartotojoms rizikos padidėjimas yra mažesnis nei estrogenų-gestagenų derinių vartotojoms, rizikos dydis priklauso nuo vartojimo trukmės (žr. 4.4 skyrių).

Pateikiami absoliučios rizikos įvertinimai, pagrįsti didžiausio atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo (WHI tyrimas) ir iki šiol didžiausios prospektyvinių epidemiologinių tyrimų metaanalizės rezultatais: žr. 2, 3 ir 4 lenteles.

Endometriumo vėžio rizika

Po menopauzės esančios moterys su nepažeista gimda

Apie 5 iš 1 000 moterų su nepažeista gimda, kurios nenaudoja HRT, išsivysto endometriumo vėžys, moterims su nepažeista gimda estrogenų monoterapijos vartojimas nerekomenduojamas, nes tai padidina endometriumo vėžio riziką (žr. 4.4 skyrių), priklausomai nuo estrogenų monoterapijos trukmės ir estrogenų dozės, epidemiologiniuose tyrimuose padidėjusi endometriumo vėžio rizika buvo nuo 5 iki 55 papildomų atvejų 1 000 moterų, kurių amžius nuo 50 iki 65 metų. Pridėjus gestageną prie estrogenų monoterapijos bent 12 dienų per ciklą, šios padidėjusios rizikos galima išvengti, Million Women Study tyrime po 5 metų kombinuotos HRT (sekinės arba nuolatinės) vartojimo endometriumo vėžio rizika nebuvo padidėjusi (RR 1,0 (95 % PI 0,8 – 1,2)).

Pridėjus gestageną prie estrogenų monoterapijos bent 12 dienų per ciklą, galima išvengti šios padidėjusios rizikos, Million Women Study tyrime po 5 metų kombinuotos PHT (sekvencinės arba tęstinės) taikymo endometriumo karcinomos rizika nebuvo padidėjusi (RR 1,0 (95 % PI 0,8 – 1,2)).

Kiaušidžių vėžio rizika

Estrogenų monoterapijos arba kombinuotų estrogenų-progestagenų vaistų vartojimas HRT yra susijęs su šiek tiek padidėjusia rizika, kad bus diagnozuotas kiaušidžių vėžys (žr. 4.4 skyrių), iš 52

epidemiologinių tyrimų metaanalizės matyti padidėjusi kiaušidžių vėžio rizika moterims, kurios šiuo metu naudoja HRT, palyginti su moterimis, kurios niekada nenaudojo HRT (RR 1,43; 95 % PI 1,31 – 1,56), moterims nuo 50 iki 54 metų, kurios naudoja HRT 5 metus, pasireiškia maždaug vienas papildomas atvejis 2 000 vartotojų, moterims nuo 50 iki 54 metų, kurios nenaudoja HRT, per 5 metų laikotarpį diagnozuojami maždaug 2 kiaušidžių vėžio atvejai 2 000 moterų.

Venų tromboembolijos rizika

Venų tromboembolijos (VTE), t. y. giliųjų kojų ar dubens venų trombozės arba plaučių embolijos, rizika HRT metu padidėja 1,3–3 kartus, tokio įvykio tikimybė yra didesnė pirmaisiais gydymo metais nei vėlesniais gydymo metais (žr. 4.4 skyrių), WHI tyrimų rezultatai šiuo klausimu pateikti 5 lentelėje.

Koronarinės širdies ligos rizika

Moterims, vyresnėms nei 60 metų, vartojančioms kombinuotą estrogeno-progestageno HRT, koronarinės širdies ligos rizika yra šiek tiek padidėjusi (žr. 4.4 skyrių).

Išemijos insulto rizika

Estrogeno monoterapijos arba kombinuotos estrogeno-progestageno terapijos vartojimas yra susijęs su iki 1,5 karto padidėjusia išeminio insulto rizika, hemoraginio insulto rizika HRT metu nėra padidėjusi, ši santykinė rizika nepriklauso nuo amžiaus ar vartojimo trukmės, tačiau, kadangi pradinė rizika labai priklauso nuo amžiaus, bendroji rizika moterims, vartojančioms HRT, didėja su amžiumi (žr. 4.4 skyrių).

Žr. 6 lentelę.

Estrogeno-progestageno gydymo metu buvo pastebėtos kitos nepageidaujamos vaistų reakcijos: – Odos ir poodinio audinio ligos: daugiaformė eritema, mazginė eritema, vaskulinė purpura; – tikėtina demencija moterims, vyresnėms nei 65 metų (žr. 4.4 skyrių).

Įtariamų nepageidaujamų reakcijų pranešimas

Įtariamų nepageidaujamų reakcijų pranešimas po registracijos yra labai svarbus, jis leidžia nuolat stebėti vaisto naudos ir rizikos santykį, sveikatos priežiūros specialistai raginami pranešti apie kiekvieną įtariamą nepageidaujamą reakciją Federaliniam vaistų ir medicinos prietaisų institutui, Farmakologinės budrumo skyriui, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, svetainė: www.bfarm.de.

4.9 Perdozavimas

a) Perdozavimo simptomai

Krūtų įtempimas ir skausmas, gimdos kaklelio išskyros, genitalijų kraujavimas, pykinimas ir vėmimas gali būti santykinio perdozavimo požymiai, jie taip pat gali pasireikšti vaikams ir jaunoms mergaitėms po didesnių estrogeno dozių vartojimo, dėl labai mažo estradiolio toksiškumo tolesnių toksinių efektų nesitikima.

b) Perdozavimo gydymo priemonės

Minėti simptomai yra tik laikini, jie nereikalauja specifinio gydymo ir gali būti pašalinti sumažinus dozę arba nutraukus gydymą, specifinis priešnuodis nėra žinomas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: estrogenai, ATC kodas: G03CA03

Veiklioji medžiaga, sintetinė 17β-estradiolis, yra chemiškai ir biologiškai identiška endogeniniam žmogaus estradioliui, kompensuoja estrogenų gamybos praradimą menopauzės metu ir mažina su tuo susijusius simptomus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po dermalinio Gynokadin dozavimo gelio naudojimo, estradiolis per transderminę difuziją tiesiogiai patenka į kraujotaką, išvengiant pirmojo kepenų praeinamojo efekto, todėl nėra žinomo masinio metabolizmo į estroną, kuris būdingas geriamajam vartojimui.

Ilgalaikio vartojimo metu galima tikėtis, kad biologinis prieinamumas bus tarp 5 % ir 6 %.

Pasiskirstymas

Vienkartinio kasdienio Gynokadin dozavimo gelio naudojimo metu estradiolio serumo lygis pasiekia pusiausvyrą po kelių dienų, kurios aukštis priklauso nuo dozės, naudojant 1,5 mg estradiolio (atitinka 2,5 g gelio), vidutinis estradiolio lygis buvo 60 – 80 pg/ml, estrono vidutinė koncentracija pusiausvyros būsenoje buvo apie 50 pg/ml, tai atitinka estrono : estradiolio santykį apie 1, kuris yra fiziologiniame diapazone vaisingų moterų prieš menopauzę, naudojant 5 g Gynokadin dozavimo gelio (3 mg estradiolio) pasiekiami apie 70 % aukštesni kraujo lygiai, kai naudojama tokia pati paviršiaus plotas kaip ir 2,5 g gelio, absoliutūs estrono ir estradiolio lygiai gydymo metu su 2,5 g Gynokadin dozavimo geliu yra vidutinės iki vėlyvos folikulinės fazės ovuliacinio ciklo diapazone.

Naudojant mažai dozuotą Gynokadin dozavimo gelį (0,75 mg estradiolio, atitinka 1,25 g gelio) dviejose daugiacentrinėse, atsitiktinių imčių, dvigubai aklose studijose po 12 savaitių naudojimo buvo nustatytos medianinės estradiolio koncentracijos 32 ir 33,5 pg/ml, kitoje farmakokinetikos studijoje su 24 postmenopauzinėmis moterimis ir naudojant 0,75 mg estradiolio, atitinka 1,25 g gelio (1 dozavimo paspaudimas Gynokadin dozavimo gelio), kartą per dieną iš viso 14 dienų buvo nustatyta vidutinė serumo koncentracija (cavg) estradiolio 28,3 pg/ml ir iš to apskaičiuota kasdien priinama sisteminė veikliosios medžiagos kiekis 35,1 μg estradiolio.

Biotransformacija ir eliminacija

Estradiolis daugiausia metabolizuojamas kepenyse, kur be estrono taip pat susidaro estriolis, abu laisvi arba susiję su gliukuronidais ar sulfatais, jie yra mažiau veiksmingi nei estradiolis, gliukuronidų ir sulfatų išsiskyrimas vyksta daugiausia per šlapimą.

5.3 Ikklinikiniai saugumo duomenys

Dėl ryškių skirtumų tarp bandymų gyvūnų rūšių tarpusavyje ir santykiyje su žmonėmis, eksperimentinių tyrimų su estrogenais rezultatai turi tik ribotą prognozinę vertę žmonių naudojimui.

Bandymų gyvūnams estradiolis arba estradiolio valeratas jau santykinai mažomis dozėmis parodė embrioletalinį poveikį, buvo pastebėta urogenitalinio trakto deformacijos ir vyrų vaisių feminizacija.

Su Gynokadin dozavimo geliu buvo atlikti toksiškumo tyrimai su pelėmis, žiurkėmis, jūrų kiaulytėmis ir triušiais, triušiams buvo taikomos 16 – 32 µg/kg estradiolio dozės per 4 savaites ir 100 µg/kg per 5 dienas dermaliai, pelėms vienkartinė 800 – 1000 µg/kg dozė, žiurkėms 25 – 75 µg/kg per 3 – 4 savaites ir jūrų kiaulytėms 1,5 – 4 mg/kg kelis kartus, šiuose bandymuose nebuvo pastebėta vietinių netoleravimo reakcijų, buvo pastebėtas reikšmingas gimdos svorio padidėjimas su tipiniais morfologiniais estrogenų stimuliacijos pokyčiais.

Remiantis įprastiniais pakartotinio vartojimo toksiškumo, genotoksiškumo ir kancerogeninio potencialo tyrimais, ikiklinikiniai duomenys nerodo ypatingų pavojų žmonėms, išskyrus tuos, kurie jau aprašyti kituose šios specialiosios informacijos skyriuose.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Kitų sudedamųjų dalių sąrašas

Karbomeras 980 NF, etanolis 96 %, trolaminas, išgrynintas vanduo.

6.2 Nesuderinamumai

Netinkama.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai, tinkamumo laikas po atidarymo: 3 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistui specialios laikymo sąlygos nereikalingos.

6.5 Talpyklės tipas ir turinys

Dozavimo pompa, OP su 80 g gelio N 1, OP su 240 g gelio (3 × 80 g) N 3.

6.6 Specialios atliekų tvarkymo atsargumo priemonės

Nenaudojamas vaistas ar atliekos turi būti sunaikintos pagal vietinius reikalavimus.

7. REGISTRACIJOS TURĖTOJAS

Besins Healthcare Germany GmbH, Mariendorfer Damm 3, 12099 Berlynas, Telefonas: +49 30 408199-0, Faksas: +49 30 408199-100, El. paštas: medizin@besins-healthcare.com, www.besins-healthcare.de.

8. REGISTRACIJOS NUMERIS

52958.00.00

9. REGISTRACIJOS SUTEIKIMO/PRAILGINIMO DATA

Registracijos suteikimo data: 2005 m. birželio 30 d., paskutinio pratęsimo data: 2012 m. rugpjūčio 20 d.

10. INFORMACIJOS BŪKLĖ

2025 m. rugsėjis.

11. PARDAVIMO APRIBOJIMAS

Receptinis.

Rote Liste Service GmbH, 2025 m. rugsėjis, www.fachinfo.de, Mainzer Landstraße 55, 60329 Frankfurtas.

1 lentelė

Sistemos organų klasė	Kartais ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Retai ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Labai retai ($< 1/10.000$)
Nervų sistemos ligos		migreniniai galvos skausmai	
Akių ligos			Kontaktinių lęšių netoleravimas (prireikus naujas kontaktinių lęšių pritaikymas)
Kraujagyslių ligos			Pablogėjimas arba uždegimas venų varikoze; kraujo spaudimo padidėjimas
virškinamojo trakto ligos		skrandžio ir žarnyno sutrikimai (pvz., pykinimas, pilvo pūtimas)	
kepenų ir tulžies ligos		tulžies pūslės ligos	cholestazė; padidėjusi cholelitiazės rizika; kepenų funkcijos sutrikimai
odos ir poodinio audinio ligos	vietinės odos dirginimas (niežulys, odos paraudimas, bėrimas); chloazma		
lytinių organų ir krūties liaukų ligos	krūtų įtempimas; makšties išskyros	mastopatija	
Bendros ligos ir Skundai vartojimo vietoje	Ekstraląstelinė vandens susikaupimas,		

	Edeemos formavimasis		
Tyrimai	Svorio padidėjimas		

Lentelė 2

Iki šiol didžiausia prospektyvinių epidemiologinių tyrimų metaanalizė
Apskaičiuota papildoma krūties vėžio rizika po 5 metų vartojimo moterims su
KMI 27 (kg/m²)

Amžius HRT pradžioje (metai) HRT pradžios amžius (metai)	Dažnis 1.000 Nevartotojų HRT per 5 metų laikotarpį (50 – 54 metai)*	Santykinė rizika	Papildomi atvejai 1.000 HRT-Vartotojos po 5 metų
---	---	------------------	--

HRT tik su estrogenu

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

Kombinuota terapija su estrogenu ir gestagenu

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

* remiantis pradiniais sergamumo rodikliais Anglijoje 2015 metais moterims, kurių KMI 27 (kg/m²)

Pastaba: Kadangi krūties vėžio foninis sergamumas skiriasi priklausomai nuo ES šalies, papildomų krūties vėžio atvejų skaičius taip pat proporcingai keičiasi.

Lentelė 3

Apskaičiuota papildoma krūties vėžio rizika po 10 metų vartojimo moterims
kurių KMI yra 27 (kg/m²)

Amžius pradžioje HRT (metai)	Dažnis 1.000 Nevartotojos HRT per 5 metų laikotarpį (50 – 59 metai)**	Santykinė rizika	Papildomi atvejai 1.000 HRT-vartotojų po 10 metų
------------------------------	---	------------------	--

HRT tik su estrogenu

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

Kombinuota terapija su estrogenu ir gestagenu

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

** remiantis pradiniais sergamumo rodikliais Anglijoje 2015 metais moterims, kurių KMI yra 27 (kg/m²)

Pastaba: Kadangi krūties vėžio foninis sergamumas skiriasi priklausomai nuo ES šalies, taip pat keičiasi ir papildomų krūties vėžio atvejų skaičius proporcingai.

Lentelė 4

JAV WHI tyrimai – papildoma krūties vėžio rizika po 5 metų vartojimo

Amžiaus grupė (metai)	Sergamumas 1 000 moterų placebo grupėje per 5 metų laikotarpį Santykinė rizika	(95 % PI) Papildomi atvejai	1 000 HRT-vartotojų per laikotarpį per laikotarpį nuo 5 metų (95 % PI)
Estrogenų monoterapija (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) +
Estrogenai + Gestagenai (CEE + MPA)‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

+ WHI tyrimas moterims be gimdos, kuris neparodė padidėjusios krūties vėžio rizikos.

‡ Apribojus analizę moterims, kurios prieš tyrimą nenaudojo HRT, rizika per pirmuosius 5 gydymo metus neatrodė padidėjusi: Po 5 metų rizika buvo didesnė nei negydytų moterų.

Lentelė 5

WHI tyrimai – papildoma VTE rizika po 5 metų vartojimo

Amžiaus grupė (Metai)	Dažnis 1 000 moterų placebo grupėje per laikotarpį 5 metų	Santykinė rizika (95 % PI)	Papildomi atvejai 1 000 PHT-vartotojų per 5 metų laikotarpį
Geriamoji estrogenų monoterapija***			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinuota geriamoji estrogenų-progestagenų terapija			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*** Tyrimas su moterimis be gimdos

Lentelė 6

Kombinuoti WHI tyrimai – papildoma išeminio insulto**** rizika po

5 metų vartojimo	Dažnis 1 000 moterų placebo grupėje per 5 metus	Santykinė rizika (95 % PI)	Papildomi atvejai 1 000 HRT vartotojų per 5 metus
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

**** Nebuvo atskirta išeminis ir hemoraginis insultas.

Transtoyou