

1. NAVN PÅ LEGEMIDLET

Gynokadin® Dosergel
0,6 mg/g Gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV

SAMMENSETNING

1 g gel inneholder 0,62 mg estradiolhemihydrat (tilsvarende 0,6 mg estradiol).

Annen bestanddel med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,5 g alkohol (etanol) per dose på 1,25 g gel.

Fullstendig liste over hjelpestoffer, se avsnitt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel

Gjennomsiktig, lett opaliserende gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- For behandling av plager ved redusert estradiolproduksjon i eggstokkene i og etter overgangsalderen eller etter ooforektomi (klimakterisk syndrom),
- for behandling av tilbaketreknings symptomer i urin- og kjønnsorganene forårsaket av østrogenmangel.

Den eneste bruken av dette legemidlet (uten regelmessig tilsetning av gestagener) for behandling i overgangsalderen og også etterpå, bør imidlertid kun skje hos kvinner som har gjennomgått hysterektomi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Både for oppstart og videreføring av behandling av østrogenmangelrelaterte symptomer, skal den laveste effektive dosen for kortest mulig behandlingsvarighet brukes (se avsnitt 4.4).

Vanligvis brukes 2,5 g Gynokadin doseringsgel (tilsvarende 2 doseringsenheter) én gang daglig.

Pasienter som tidligere har blitt behandlet med orale østrogener, bør begynne med Gynokadin doseringsgel en uke etter at tablettene er avsluttet eller så snart symptomene oppstår igjen. Videre i behandlingen bør doseringen tilpasses individuelt.

Brystspenning anses som et tegn på høy dose, behandlingen bør da fortsette med en redusert dose. Hvis symptomene derimot ikke forbedres etter noen uker, kan dosen økes (opptil 5 g Gynokadin doseringsgel, tilsvarende 4 doseringsenheter). Avhengig av omfanget av hormonelle bortfallssymptomer bør doseringen regelmessig vurderes.

Gynokadin doseringsgel bør vanligvis brukes syklisk, med 3 uker med daglig bruk av gelen etterfulgt av en behandlingsfri uke. Hvis menstruasjon fortsatt forekommer, bør behandlingsstart

tilpasses syklusen og begynne på den 5. dagen etter menstruasjonsstart. Hvis menstruasjon ikke lenger forekommer, kan behandlingen startes når som helst.

En uavbrutt ikke-syklisk bruk av Gynokadin doseringsgel kan forekomme i tilfeller der tegn på østrogenmangel er for sterke i den behandlingsfrie uken. Kontinuerlig behandling er også indikert for kvinner etter kirurgisk fjerning av eggstokkene.

Langtidsbruk av Gynokadin doseringsgel i overgangsalderen bør hos kvinner med intakt livmor suppleres med en regelmessig tilførsel av et gestagen etter legens anvisning. Inntak av gestagen bør begynne på den 10. dagen av bruken av Gynokadin doseringsgel og fortsette i 12 dager til starten av den behandlingsfrie uken (syklisk substitusjon). Ved intakt livmorslimhinne kan det i den behandlingsfrie uken etter avslutning av Gynokadin doseringsgel og gestagenpreparatet oppstå regelmessige bortfallsblødninger. Hos kvinner som har gjennomgått hysterektomi anbefales ikke tilsetning av gestagen, unntatt i tilfeller der endometriose er diagnostisert (se avsnitt 4.4).

Administrasjonsmåte

For korrekt dosering av Gynokadin doseringsgel med doseringspumpe anbefales følgende fremgangsmåte: Ved å trykke ned doseringshodet kommer gelstrengen helt ut (tilsvarende 1 doseringsenhet), hver doseringsenhet inneholder 1,25 g gel. Trykknappen skal trykkes flere ganger i henhold til ønsket dosering, deretter påføres gelen med fingrene på de aktuelle hudområdene og gnis inn.

Ved åpning av doseringspumpen kan det hende at den første dosen ikke tilsvarende nøyaktig en doseringsenhet, det anbefales derfor å forkaste den første dosen.

Etter uttak skal doseringspumpen alltid lukkes.

Fra doseringspumpen kan 64 enkeltdoser tas ut (tilsvarende 32 dager ved bruk av normaldoseringen på 2,5 g gel (2 doseringsenheter) daglig). Gynokadin doseringsgel skal påføres et så stort område som mulig, helst på armer og skuldre. Normaldoseringen på 2,5 g gel (2 doseringsenheter) bør påføres hele armen inkludert skulderen (ca. 1500 cm²) og gnis lett inn. For 5 g gel (4 doseringsenheter) bør begge armer brukes.

Hvis dosen skal reduseres, kan 1 doseringsenhet brukes, ved doseøkning kan opptil 4 doseringsenheter brukes.

Etter bruk må hendene vaskes grundig med vann og såpe.

Gynokadin doseringsgel skal ikke brukes i genitalområdet, på brystene eller slimhinner.

Gelen tørker fullstendig og usynlig på huden innen 2–3 minutter, og påkledning bør vente til etter at den har tørket.

Pasientene bør informeres om at barn ikke bør komme i kontakt med hudområdet der estradiol-gelen er påført (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Eksisterende eller tidligere brystkreft eller mistanke om dette;
- østrogenavhengig malign tumor eller mistanke om dette (f.eks. endometriekarsinom);
- uavklart blødning i genitalområdet;
- ubehandlet endometriehyperplasi;
- tidligere eller eksisterende venøs tromboembolisk sykdom (dyp venetrombose, lungeemboli);
- kjente trombofile sykdommer (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombinmangel, se avsnitt 4.4);
- eksisterende eller nylig oppstått arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina pectoris, hjerteinfarkt);
- akutt leversykdom eller tidligere leversykdom, så lenge de relevante leverenzymverdiene ikke har normalisert seg;
- porfyri;
- overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdstoffene nevnt i avsnitt 6.1.

4.4 Spesielle advarsler og forsiktighetsregler ved bruk

Hormonbehandling (HRT) bør kun startes for behandling av postmenopausale plager som påvirker livskvaliteten, nytte og risiko bør vurderes nøye minst årlig i hvert enkelt tilfelle, og HRT bør kun fortsettes så lenge nytten oppveier risikoene.

Det finnes kun begrensede data for vurdering av risikoen ved HRT ved tidlig menopause, men siden den absolutte risikoen er lavere hos yngre kvinner, kan nytte-risiko-forholdet være gunstigere hos yngre kvinner enn hos eldre.

Medisinsk undersøkelse/kontrollundersøkelser

Før oppstart eller gjenopptakelse av HRT bør en fullstendig egen- og familieanamnese innhentes, den fysiske undersøkelsen (inkludert underliv og bryst) bør baseres på disse anamnesene samt kontraindikasjonene og advarslene, under behandlingen anbefales regelmessige kontrollundersøkelser, som i hyppighet og art tilpasses kvinnens individuelle risikosituasjon, kvinnene bør informeres om hvilke forandringer i brystene de må rapportere til legen (se «Brystkreft» nedenfor), undersøkelsene, inkludert passende bildediagnostiske metoder som mammografi, skal utføres i henhold til gjeldende forebyggende praksis og de kliniske nødvendighetene for den enkelte kvinne.

Situasjoner som krever overvåking

Pasientene bør overvåkes nøye hvis en av følgende situasjoner eller sykdommer er til stede eller har vært til stede tidligere, eller hvis de har forverret seg under en graviditet eller en tidligere hormonbehandling, det bør tas i betraktning at disse situasjonene eller sykdommene kan oppstå igjen eller forverres under hormonbehandling med Gynokadin doseringsgel:

- Leiomyom (uterusmyom) eller endometriose;
- Risikofaktorer for tromboembolier (se nedenfor);
- Risikofaktorer for østrogenavhengige svulster, f.eks. forekomst av brystkreft hos slektninger i første grad;
- Hypertensjon;
- Leversykdommer (f.eks. leveradenom);
- Diabetes mellitus med eller uten involvering av blodårene;
- Gallestein;

- Migrene eller (alvorlig) hodepine;
- Systemisk lupus erythematosus (SLE); – Endometriehyperplasi i sykehistorien (se nedenfor);
- Epilepsi;
- Astma;
- Otosklerose.

Grunner for umiddelbar avslutning av terapi

Terapi skal avsluttes ved forekomst av en kontraindikasjon samt i følgende situasjoner:

- Gulsott eller forverring av leverfunksjonen;
- Betydelig økning i blodtrykket;
- Innsettende migrenelignende hodepine;
- Graviditet.

Endometriehyperplasi og -kreft

Hos kvinner med intakt livmor er risikoen for endometriehyperplasi og -kreft økt ved langvarig østrogen-monoterapi, den rapporterte økningen i risikoen for utvikling av endometriekreft hos brukere av østrogen-monoterapi varierer fra en 2-dobling til en 12-dobling, sammenlignet med kvinner uten HRT, avhengig av varigheten av bruken og nivået av østrogendosen (se avsnitt 4.8), etter avslutning av behandlingen kan risikoen forbli økt i minst 10 år, den ekstra sykliske administrasjonen av et gestagen i minst 12 dager per måned eller per 28-dagers syklus eller den kontinuerlige kombinerte østrogen-gestagen-behandlingen av kvinner med intakt livmor kompenserer for den ekstra risikoen som østrogen-monoterapi medfører.

Gjennombrudds- og småblødninger kan oppstå i løpet av de første månedene av behandlingen, hvis slike blødninger oppstår senere i løpet av behandlingen eller vedvarer etter avslutning av behandlingen, må årsaken fastslås og eventuelt en biopsi av endometriet utføres for å utelukke en malign sykdom i endometriet.

Endometriose

Uhindret østrogenstimulering kan føre til en premalign eller malign transformasjon av residuale endometriosefoci, derfor bør det vurderes å gi et gestagen i tillegg til østrogensubstitusjonsterapi i tilfeller der en hysterektomi er utført på grunn av endometriose og der det foreligger residual endometriose.

Brystkreft

Det finnes bevis for en økt risiko for brystkreft hos kvinner som får en kombinert HRT med østrogen og gestagen eller en HRT kun med østrogen, denne risikoen avhenger av varigheten av HRT.

Kombinert terapi med østrogen og gestagen:

Innenfor rammen av den randomiserte, placebokontrollerte studien Women's Health Initiative Study (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier ble det påvist en økt risiko for brystkreft hos kvinner som tar en kombinasjon av østrogen og gestagen som HRT, denne risikoen oppstår etter ca. 3 (1 – 4) år (se avsnitt 4.8).

HRT kun med østrogen:

WHI-studien viste ingen økt risiko for brystkreft hos hysterektomerte kvinner under en østrogen-monoterapi, observasjonsstudier har for det meste vist en lett økt risiko for en brystkreftdiagnose, men som var lavere enn risikoen hos brukere av østrogen-gestagen-kombinasjoner (se avsnitt 4.8).

Resultatene av en stor metaanalyse har vist at etter avsluttet behandling avtar den økte risikoen over tid, og tiden til tilbakevending til aldersrelatert grunnrisiko avhenger av varigheten av tidligere bruk av HRT, hvis HRT har blitt brukt i mer enn 5 år, kan risikoen vedvare i en periode på 10 år eller lenger.

En HRT, spesielt en kombinert behandling med østrogener og gestagener, fører til en økt brysttetthet i mammografi, noe som kan påvirke den radiologiske brystkreftdiagnostikken negativt.

Ovarialkreft

Ovarialkreft er mye sjeldnere enn brystkreft, epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder en lett økt risiko hos kvinner som bruker østrogen-mono-legemidler eller kombinerte østrogen-gestagen-legemidler som en del av en HRT, som viser seg innen 5 års bruk og avtar over tid etter avsluttet behandling, noen andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at den tilsvarende risikoen ved bruk av en kombinert HRT er sammenlignbar eller litt lavere (se avsnitt 4.8).

Venøs tromboemboli

En HRT er forbundet med en 1,3- til 3-ganger økt risiko for venøse tromboembolier (VTE), dvs. for dype venetromboser eller lungeembolier, i det første året av en HRT er forekomsten av en VTE mer sannsynlig enn senere (se avsnitt 4.8).

Pasienter med kjent trombofili har en økt VTE-risiko, en HRT kan øke denne risikoen og er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se avsnitt 4.3).

De generelt anerkjente VTE-risikofaktorene inkluderer bruk av østrogener, høyere alder, større operasjoner, lengre immobilisering, betydelig overvekt (BMI > 30 kg/m²), graviditet/fødsel, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft, det er ingen enighet om den mulige rollen til varicer ved VTE, som hos alle postoperative pasienter må forebyggende tiltak for å forhindre en VTE etter operasjonen vurderes, ved lengre immobilisering etter en planlagt operasjon anbefales det å avbryte HRT 4 til 6 uker før inngrepet, behandlingen bør først gjenopptas når kvinnen er fullstendig mobilisert igjen.

Hos kvinner uten VTE i historien, men med nære slektninger som allerede i ung alder har hatt VTE, kan en trombofili-screening vurderes, før dette bør pasienten grundig informeres om den begrensede betydningen av denne prosedyren (det identifiseres kun en del av defektene som fører til trombofili), hvis en trombofil defekt oppdages og det også er kjent tromboser hos slektninger eller den oppdagede defekten er alvorlig (f.eks. antitrombin-, protein-S- og/eller protein-C-mangel eller en kombinasjon av defekter), er en HRT kontraindisert (se avsnitt 4.3).

Hos pasienter under en permanent behandling med antikoagulantia bør nytte-risiko-forholdet nøye vurderes før bruk av en HRT.

Hvis en VTE utvikler seg etter oppstart av HRT, må legemidlet seponeres, pasientene bør informeres om at de umiddelbart må kontakte en lege hvis de merker mulige symptomer på en tromboemboli (spesielt smertefull hevelse i et ben, plutselig smerte i brystet, kortpustethet).

Koronar hjertesykdom

Det finnes ingen bevis fra randomiserte, kontrollerte studier som viser at en kombinert HRT med østrogen og gestagen eller østrogen-monoterapi beskytter kvinner mot hjerteinfarkt, uavhengig av om de har koronar hjertesykdom eller ikke.

Kombinert terapi med østrogen og gestagen:

Den relative risikoen for koronar hjertesykdom er litt økt under en kombinert HRT med østrogen og gestagen, siden den grunnleggende risikoen for koronar hjertesykdom i stor grad er aldersavhengig, er antallet ekstra tilfeller som kan tilskrives HRT med østrogen og gestagen svært lavt hos premenopausale friske kvinner, men antallet øker med alderen.

HRT kun med østrogen:

I randomiserte, kontrollerte studier ble det ikke funnet noen indikasjoner på økt risiko for koronar hjertesykdom hos hysterektomerte kvinner under en østrogen-monoterapi.

Iskemisk slag

Den kombinerte behandlingen med østrogen og gestagen og østrogen-monoterapi er forbundet med en opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag, den relative risikoen er uavhengig av alder og tiden som har gått siden overgangsalderen, men siden grunnrisikoen for å få et slag i stor grad er aldersavhengig, øker den totale risikoen for slag for kvinner under en HRT med økende alder (se avsnitt 4.8).

Andre sykdommer

Østrogener kan forårsake væskeretensjon, derfor må pasienter med hjerte- eller nyrefunksjonsforstyrrelser overvåkes nøye.

Kvinner med eksisterende hypertriglyseridemi må overvåkes nøye under en østrogen- eller hormonsubstitusjonsterapi, fordi det i forbindelse med en østrogenterapi under slike omstendigheter er rapportert om sjeldne tilfeller av en sterk økning i triglyserider i plasma med påfølgende pankreatitt.

Eksogent administrerte østrogener kan utløse eller forverre symptomer på arvelig og ervervet angioødem.

Østrogener øker konsentrasjonen av tyroksinbindende globulin (TBG), noe som fører til en økning i det totale sirkulerende skjoldbruskhormonet, målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-nivå (kolonne- eller radioimmunoassay) eller T3-nivå (radioimmunoassay), T3-harpiksoptaket er redusert, noe som reflekterer en TBG-økning, de frie T4- og T3-konsentrasjonene endres ikke, andre bindende proteiner kan være økt i serum, som kortikoidbindende globulin (CBG) og kjønnshormonbindende globulin (SHBG), noe som fører til en økning i sirkulerende kortikosteroider eller kjønnshormoner, frie eller biologisk aktive hormonskonsentrasjoner forblir

uendret, andre plasmaproteiner kan være økt (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Under en HRT forbedres ikke de kognitive evnene, det er indikasjoner på en økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som var eldre enn 65 år ved oppstart av en kontinuerlig kombinert HRT eller en østrogen-monoterapi.

ALT-økninger

I kliniske studier med pasienter hvis hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) ble behandlet med kombinasjonsregimet Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir og Dasabuvir med eller uten Ribavirin, oppstod en økning i ALT på mer enn 5 ganger den øvre normalverdien (ULN) signifikant oftere hos kvinner som brukte etinyløstradiolholdige legemidler som f.eks. KHK, i tillegg ble det også observert økninger i ALT hos pasienter som ble behandlet med Glecaprevir/Pibrentasvir eller Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, hos kvinner som brukte etinyløstradiolholdige legemidler som KHK, hos kvinner som brukte legemidler med andre østrogenene enn etinyløstradiol, som f.eks. østradiol, og Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir og Dasabuvir med eller uten Ribavirin, var frekvensen av forhøyede ALT-verdier lik som hos de som ikke fikk noen østrogenene, på grunn av det begrensede antallet kvinner som brukte disse andre østrogenene, bør det likevel utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon med følgende kombinasjonsregimer: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir og Dasabuvir med eller uten Ribavirin og med Glecaprevir/Pibrentasvir eller Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

Mulig overføring av østradiol til barn

Østradiol-gel kan ved et uhell overføres fra hudområdet der det ble påført til barn, etter markedsføring er det rapportert om brystutvikling og klumper i brystet hos prepubertale jenter, tidlig pubertet, gynekomasti og klumper i brystet hos prepubertale gutter etter utilsiktet sekundæreksposering for østradiol, i de fleste tilfeller forsvant disse symptomene etter avsluttet østradioleksposering.

Pasientene bør instrueres: – å ikke tillate andre personer, spesielt barn, å komme i kontakt med det eksponerte hudområdet og dekke påføringsstedet med klær om nødvendig, i tilfelle kontakt bør barnets hud umiddelbart vaskes med vann og såpe, – ved tegn og symptomer (brystutvikling eller andre seksuelle endringer) hos et barn som muligens har vært utilsiktet eksponert for østradiol-gel, bør lege oppsøkes.

Andre merknader

Gynokadin doseringsgel har ingen prevensjonseffekt, hvis bruk av estradiol er uunngåelig, bør ikke-hormonell prevensjon benyttes.

Dette legemidlet inneholder 0,5 g alkohol (etanol) per dose på 1,25 g gel, ved skadet hud kan det forårsake en brennende følelse, legemidlet er brannfarlig inntil det er fullstendig tørket.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Metabolismen av østrogenene kan forsterkes ved samtidig bruk av stoffer som inducerer legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom-P450-enzymene, disse stoffene inkluderer antikonvulsiva (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), ritonavir og nelfinavir har, når de brukes samtidig med

steroidhormoner, enzyminduserende egenskaper, selv om de egentlig er kjent som sterke enzymhemmere, urtemedisiner som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan indusere metabolismen av østrogenener.

Klinisk kan en økt østrogenmetabolisme føre til redusert effekt av østrogenet og til endringer i det uterine blødningsmønsteret.

Ved transdermal bruk unngås first-pass-effekten i leveren, slik at transdermalt anvendte østrogenener muligens påvirkes mindre av enzyminduktorer enn hormoner gitt oralt.

Samtidig inntak av askorbinsyre og østrogenener kan forsterke effekten av østrogenene, mens bruk av fenybutazoner samtidig med orale østrogenener kan redusere deres effekt.

Påvirkning av en HRT med østrogenener på andre legemidler

Det har vist seg at østrogenholdige hormonelle prevensjonsmidler, på grunn av induksjon av lamotrigin-glukuronidering, betydelig reduserer plasmakonsentrasjonene av lamotrigin ved samtidig administrasjon, dette kan påvirke kontrollen av anfall, selv om den mulige interaksjonen mellom en hormonbehandling og lamotrigin ikke er undersøkt, antas det at en lignende interaksjon eksisterer, som hos kvinner som bruker begge legemidlene sammen, kan føre til redusert anfallskontroll.

Ved samtidig bruk av orale østrogenener med metoprolol eller imipramin kan det føre til forsterkning eller forlengelse av effekten av disse virkestoffene.

Ved samtidig bruk av orale østrogenener og paracetamol, benzodiazepiner som lorazepam og temazepam, antikoagulerende og blodsukkersenkende stoffer kan det føre til svekkelse av effekten av disse legemidlene.

Laboratorieundersøkelser

Glukosetoleranse-, blodkoagulasjons-, metyr apon- og skjoldbruskfunksjonstester kan påvirkes.

Farmakodynamiske interaksjoner

Direktevirkende antivirale legemidler (DAAs) og etinyløstradiolholdige legemidler som KHK I kliniske studier med kombinasjonsregimet ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin mot HCV, oppstod en økning i ALT på mer enn 5 ganger den øvre normalverdien (ULN) signifikant oftere hos kvinner som brukte etinyløstradiolholdige legemidler som f.eks. KHK, i tillegg ble det også observert ALT-økninger hos pasienter som ble behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hos kvinner som tok etinyløstradiolholdige legemidler som KHK.

Direktevirkende antivirale legemidler (DAAs) og legemidler som inneholder andre østrogenener enn etinyløstradiol, som f.eks. estradiol

Hos kvinner som brukte legemidler med andre østrogenener enn etinyløstradiol, som for eksempel estradiol, og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, var frekvensen av forhøyede ALT-verdier lik som hos de som ikke fikk noen østrogenener, på grunn av det begrensede antallet kvinner som brukte disse andre østrogenene, bør det likevel utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon med følgende kombinasjonsregimer:

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin og med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Gynokadin doseringsgel er ikke indisert under graviditet, hvis det oppstår graviditet under behandling med Gynokadin doseringsgel, bør behandlingen avbrytes umiddelbart, de fleste epidemiologiske studier som for tiden er tilgjengelige og som er relevante for utilsiktet østrogeneksponering av fosteret, viser ingen teratogene eller fetotoksiske effekter.

Amming

Gynokadin doseringsgel er ikke indisert under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gynokadin doseringsgel har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger som kan oppstå under behandling med Gynokadin doseringsgel er oppført i tabell 1 – sortert etter organklasser.

Merk:

Ved behandling med Gynokadin doseringsgel uten gestagener kan det ved overdosering oppstå gjennombruddsblødninger, ved kombinert bruk av Gynokadin doseringsgel og et gestagen oppstår det vanligvis en bortfallsblødning etter gestagenbehandlingsperioden.

Brystkreftrisiko

Hos kvinner som har gjennomført en kombinert østrogen-gestagen-terapi i mer enn 5 år, var risikoen for en brystkreftdiagnose opptil 2 ganger høyere, hos brukere av en østrogen-monoterapi er risikoøkningen lavere enn hos brukere av østrogen-gestagen-kombinasjonspreparater, risikoens størrelse avhenger av varigheten av bruken (se avsnitt 4.4).

Det presenteres estimer av den absolutte risikoen basert på resultatene fra den største randomiserte, placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den hittil største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier: Se tabellene 2, 3 og 4.

Endometriekreftrisiko

Postmenopausale kvinner med intakt livmor

Omtrent 5 av 1.000 kvinner med intakt livmor som ikke bruker HRT utvikler endometriekreft, hos kvinner med intakt livmor anbefales ikke bruk av en østrogen-monoterapi, da dette øker risikoen for endometriekreft (se avsnitt 4.4), avhengig av varigheten av østrogen-monoterapien og østrogendosen lå den økte risikoen for endometriekreft i epidemiologiske studier på 5 til 55 ekstra diagnostiserte tilfeller per 1.000 kvinner i alderen mellom 50 og 65 år.

Ved å tilsette et gestagen til østrogen-monoterapien i minst 12 dager per syklus kan denne økte risikoen unngås, i Million Women Study var risikoen for endometriekreft ikke økt etter 5 års bruk av en kombinert HRT (sekvensiell eller kontinuerlig) (RR 1,0 (95 % KI 0,8 – 1,2)).

Ovariekreftrisiko

Bruk av østrogen-mono-legemidler eller kombinerte østrogen-gestagen-legemidler til HRT er forbundet med en litt økt risiko for at en ovariekreft blir diagnostisert (se avsnitt 4.4), fra en metaanalyse av 52 epidemiologiske studier fremgår det en økt ovariekreftrisiko for kvinner som for tiden bruker HRT, sammenlignet med kvinner som aldri har brukt HRT (RR 1,43; 95 % KI 1,31 – 1,56), hos kvinner i alderen mellom 50 og 54 år som bruker HRT i 5 år, oppstår omtrent ett ekstra tilfelle per 2.000 brukere, hos kvinner i alderen mellom 50 og 54 år som ikke bruker HRT, diagnostiseres omtrent 2 tilfeller av ovariekreft per 2.000 kvinner over en 5-års periode.

Risiko for venøs tromboembolisme

Risikoen for forekomst av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. en trombose i de dype ben- eller bekkenvenene eller en lungeemboli, er ved en HRT økt med 1,3 til 3 ganger, forekomsten av en slik hendelse er mer sannsynlig i det første behandlingsåret enn i de påfølgende årene av behandlingen (se avsnitt 4.4), de relevante resultatene fra WHI-studiene er vist i tabell 5.

Risiko for koronarsykdom

Hos brukere av en kombinert østrogen-gestagen-HRT over 60 år er risikoen for å utvikle koronarsykdom lett økt (se avsnitt 4.4).

Risiko for iskemisk slag

Bruken av en østrogen-monoterapi eller en kombinert østrogen-gestagen-terapi er forbundet med en opptil 1,5 ganger økt risiko for et iskemisk slag, risikoen for et hemoragisk slag er ikke økt under en HRT, denne relative risikoen er uavhengig av alder eller varighet av bruk, siden den grunnleggende risikoen imidlertid er sterkt avhengig av alder, øker den totale risikoen hos kvinner under en HRT med økende alder (se avsnitt 4.4).

Se tabell 6.

I forbindelse med en østrogen-gestagen-behandling er det observert ytterligere uønskede legemiddelreaksjoner: – Hud- og underhudssykdommer: Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskulær purpura; – sannsynlig demens hos kvinner over 65 år (se avsnitt 4.4).

Rapportering av mistenkte bivirkninger

Rapportering av mistenkte bivirkninger etter godkjenning er av stor betydning, det muliggjør kontinuerlig overvåking av nytte-risiko-forholdet til legemidlet, helsepersonell oppfordres til å rapportere enhver mistenkt bivirkning til Statens legemiddelverk, avd. Farmakovigilans, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, nettsted: www.bfarm.de.

4.9 Overdosering

a) Symptomer på overdosering

Brystspenning og -smerter, cervikal fluor, genital blødning, kvalme og oppkast kan være tegn på relativ overdosering, de kan også forekomme hos barn og unge jenter etter inntak av høyere doser østrogen, på grunn av den svært lave toksisiteten til estradiol er ytterligere toksiske effekter ikke forventet.

b) Behandlingstiltak ved overdosering

De nevnte symptomene er kun midlertidige, de krever ingen spesifikk behandling og kan elimineres ved dosereduksjon eller avbrudd av behandlingen, en spesifikk motgift er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Østrogener, ATC-kode: G03CA03

Virkestoffet, syntetisk 17 β -estradiol, er kjemisk og biologisk identisk med kroppens eget humane estradiol, erstatter tapet av østrogenproduksjon hos menopausale kvinner og reduserer de tilknyttede plagene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter dermal applikasjon av Gynokadin doseringsgel, kommer estradiol gjennom transdermal diffusjon direkte inn i blodomløpet, ved å unngå den første leverpassasjen unngås den massive metabolismen til estron som er kjent ved oral administrasjon.

Ved kontinuerlig medisinerings kan en biotilgjengelighet mellom 5 % og 6 % forventes.

Distribusjon

Ved daglig applikasjon av Gynokadin doseringsgel oppnår serumkonsentrasjonen av estradiol en likevekt etter noen dager, hvis nivå er doseavhengig. Ved påføring av 1,5 mg estradiol (tilsvarende 2,5 g gel) lå den gjennomsnittlige estradiolkonsentrasjonen i området 60 – 80 pg/ml, for estron ble det i steady state målt i gjennomsnitt ca. 50 pg/ml, dette tilsvarer et estron : estradiol-forhold på ca. 1 og dermed det fysiologiske området hos fertile kvinner før menopause. Ved bruk av 5 g Gynokadin doseringsgel (3 mg estradiol) oppnås ca. 70 % høyere blodkonsentrasjoner ved samme påføringsområde som ved administrasjon av 2,5 g gel, de absolutte estron- og estradiolkonsentrasjonene under behandling med 2,5 g Gynokadin doseringsgel ligger i området for den midtre til sene follikkelfasen av en ovulatorisk syklus.

Ved lavdosert bruk av Gynokadin doseringsgel (0,75 mg estradiol, tilsvarende 1,25 g gel) resulterte i 2 multisenter, randomiserte, dobbeltblinde studier mediane estradiolkonsentrasjoner på 32 henholdsvis 33,5 pg/ml etter 12 ukers bruk. I en annen farmakokinetikkstudie med 24 postmenopausale kvinner og bruk av 0,75 mg estradiol, tilsvarende 1,25 g gel (1 doseringspumpe Gynokadin doseringsgel), en gang daglig over totalt 14 dager, ble det bestemt en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon (cavg) av estradiol på 28,3 pg/ml og derfra beregnet en daglig tilgjengelig systemisk mengde av virkestoffet på 35,1 μ g estradiol.

Biotransformasjon og eliminasjon

Estradiol metaboliseres hovedsakelig i leveren, hvor det i tillegg til estron også dannes estriol, begge fritt eller bundet som glukuronider eller sulfater, de er mindre effektive enn estradiol. Utskillelsen av glukuronider og sulfater skjer hovedsakelig via urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

På grunn av de markante forskjellene mellom forsøksdyrearter og i forhold til mennesker, har dyreeksperimentelle undersøkelsesresultater med østrogener bare begrenset prediktiv verdi for bruk hos mennesker.

Hos forsøksdyr viste estradiol eller estradiolvalerat allerede i relativt lav dosering en embryoletal effekt, misdannelser i urogenitaltraktus og feminisering av mannlige fostre ble observert.

Med Gynokadin doseringsgel ble det utført toksisitetsstudier på mus, rotter, marsvin og kaniner. Hos kaniner ble doser tilsvarende 16 – 32 µg/kg estradiol påført dermalt over 4 uker og 100 µg/kg over 5 dager, hos mus en gang 800 – 1000 µg/kg, hos rotter 25 – 75 µg/kg over 3 – 4 uker og hos marsvin 1,5 – 4 mg/kg flere ganger. I disse forsøkene oppstod ingen lokale intoleranser, en signifikant økning i livmorvekten med de typiske morfologiske endringene av en østrogenstimulering ble observert.

Basert på de konvensjonelle studiene om toksisitet ved gjentatt administrasjon, genotoksisitet og karsinogent potensial, viser de prekliniske dataene ingen spesielle farer for mennesker, bortsett fra de som allerede er beskrevet i andre avsnitt av denne faginformatjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over andre bestanddeler

Carbomer 980 NF, etanol 96 %, trolamin, rensset vann.

6.2 Inkompatibiliteter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhetstid

3 år, holdbarhet etter åpning: 3 måneder.

6.4 Spesielle forholdsregler for oppbevaring

For dette legemidlet er det ingen spesielle oppbevaringsbetingelser nødvendig.

6.5 Type og innhold av beholderen

Doseringspumpe, OP med 80 g gel N 1, OP med 240 g gel (3 × 80 g) N 3.

6.6 Spesielle forholdsregler for avhending

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal avhendes i henhold til lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

52958.00.00

9. DATO FOR UTSTEDELSE/FORNYELSE AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dato for utstedelse av markedsføringstillatelsen: 30. juni 2005, dato for siste fornyelse av markedsføringstillatelsen: 20. august 2012.

10. STATUS FOR INFORMASJONEN

September 2025.

11. SALGSBEGRENSNING
Reseptbelagt.

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

Tabell 1

Systemorganklasse	Av og til ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Svært sjeldne ($< 1/10.000$)
Sykdommer i nervesystemet		migrenelignende hodepine	
Øyesykdommer			Kontaktlinseintoleranse (eventuelt behov for ny tilpasning av kontaktlinser)
Karsykdommer			Forverring eller betennelse utvidelse av åreknuter; blodtrykksøkning
sykdommer i mage-tarmkanalen		mage-tarmplager (f.eks. kvalme, oppblåsthet)	
lever- og galleveissykdommer		sykdommer i galleblæren	kolestase; økt risiko for kolelithiasis; leverfunksjonsforstyrrelser
sykdommer i huden og underhud	lokale hudirritasjoner (kløe, hudrødme, hudutslett); kloasma		
sykdommer i kjønnsorganene og brystkjertelen	brystspenning; vaginalfluor	mastopati	
Generelle sykdommer og plager på administrasjonsstedet	ekstracellulær væskeansamling, ødemdannelse		

Undersøkelser	Vektøkning		
---------------	------------	--	--

Tabell 2

Hittil største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier
Estimert tillegg av brystkreft risiko etter 5 års bruk hos kvinner med
en BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1.000 Ikke-brukere av HRT over en periode på 5 år (50 – 54 år)*	Relativ risiko	Ekstra tilfeller per 1.000 HRT-Brukere etter 5 år
-----------------------------	--	----------------	---

HRT kun med østrogen

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

Kombinert terapi med østrogen og gestagen

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

* basert på de opprinnelige insidensratene i England i 2015 hos kvinner med en BMI på 27 (kg/m²)

Merk: Siden bakgrunnsinsidensen av brystkreft varierer avhengig av EU-land, endres også antallet ekstra brystkrefttilfeller proporsjonalt.

Tabell 3

Estimert ekstra brystkreft risiko etter 10 års bruk hos kvinner
med en BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved begynnelsen av HRT (år)	Insidens per 1.000 Ikke-brukere av en HRT over en periode på 5 år (50 – 59 år)**	Relativ risiko	Ekstra tilfeller per 1.000 HRT-brukere etter 10 år
-----------------------------------	--	----------------	--

HRT kun med østrogen

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

Kombinert terapi med østrogen og gestagen

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

** basert på de opprinnelige insidensratene i England i 2015 hos kvinner med en BMI på 27 (kg/m²)

Merk: Siden bakgrunnsinsidensen av brystkreft varierer avhengig av EU-land, endres også antallet ekstra brystkrefttilfeller proporsjonalt.

Tabell 4

US-WHI-studier – ekstra brystkreft risiko etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1.000 kvinner i placebogruppen over en periode på 5 år	Relativ risiko (95 % KI)	Ekstra tilfeller per 1.000 HRT-brukere over en periode fra 5 år (95 % KI)
Østrogen-monoterapi (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) +
Østrogen + Gestagen (CEE + MPA)‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

+ WHI-studie hos kvinner uten livmor, som ikke viste økt risiko for brystkreft.

‡ Ved begrensning av evalueringen til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien virket risikoen ikke økt i løpet av de første 5 behandlingsårene: Etter 5 år var risikoen høyere enn hos ubehandlede kvinner.

Tabell 5

WHI-studier – tillegg risiko for VTE etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1.000 kvinner i placebogruppen over en periode på 5 år	Relativ risiko (95 % KI)	Ekstra tilfeller per 1.000 HRT-brukere over en periode på 5 år
Oral østrogen-monoterapi***			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinert oral østrogen-gestagen-terapi			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*** Studie hos kvinner uten livmor

Tabelle 6

Kombinerte WHI-studier – ekstra risiko for iskemisk hjerneslag**** etter

5 års bruk	Insidens per 1.000 kvinner i placebogruppen over 5 år	Relativ risiko (95 % KI)	Ekstra tilfeller per 1.000 HRT-brukere over 5 år
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

**** Det ble ikke skilt mellom iskemisk og hemoragisk hjerneslag.