

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gynokadin® Dosiergel
0,6 mg/g Gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g Gel bevat 0,62 mg Estradiol-Hemihy-draat (overeenkomend met 0,6 mg Estradiol).
Overige bestanddeel met bekende werking
Dit geneesmiddel bevat 0,5 g alcohol (ethanol) per dosis van 1,25 g Gel.
Volledige lijst van de overige bestanddelen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel
Transparant, licht opalescent gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Voor de behandeling van klachten bij afnemende estradiolproductie van de eierstokken tijdens en na de menopauze of na ovariëctomie (climacterisch syndroom),
- voor de behandeling van door oestrogeentekort veroorzaakte regressieve verschijnselen aan de urine- en geslachtsorganen.

Het uitsluitend gebruik van dit geneesmiddel (zonder regelmatige toevoeging van progestagenen) voor behandeling tijdens en na de menopauze mag echter alleen bij gehysterectomiseerde vrouwen plaatsvinden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zowel voor het begin als voor de voortzetting van een behandeling van symptomen door oestrogeentekort moet de laagst effectieve dosis voor de kortst mogelijke behandelingsduur worden toegepast (zie rubriek 4.4).

In de regel wordt 2,5 g Gynokadin Doseringsgel (overeenkomend met 2 doseereenheden) 1 keer per dag toegepast.

Patiënten die eerder met orale oestrogenen zijn behandeld, moeten pas een week na het stoppen met de tabletten of zodra de klachten weer beginnen met de toepassing van Gynokadin Doseringsgel beginnen; in het verdere verloop van de therapie moet de dosering individueel worden aangepast.

Pijnlijke borsten wordt beschouwd als een teken van een te hoge dosis, de behandeling moet dan met een verlaagde dosis worden voortgezet; als de klachten daarentegen na enkele weken niet verbeteren, kan de dosis worden verhoogd (tot 5 g Gynokadin Doseringsgel, overeenkomend met 4 doseereenheden), afhankelijk van de mate van hormonale uitvalverschijnselen moet de dosering regelmatig worden gecontroleerd.

Gynokadin Doseringsgel moet in de regel cyclisch worden toegepast, waarbij op elke 3 weken met dagelijkse toepassing van de gel een behandelingsvrije week volgt; als er nog menstruaties zijn, moet het begin van de behandeling worden afgestemd op de cyclus en beginnen op de 5e dag na het begin van de menstruatie; als er geen menstruaties meer optreden, kan de therapie op elk moment worden gestart.

Een ononderbroken niet-cyclische toepassing van Gynokadin Doseringsgel kan plaatsvinden in gevallen waarin de tekenen van oestrogeentekort tijdens de behandelingsvrije week te sterk optreden; de continue therapie is ook aangewezen bij vrouwen na operatieve verwijdering van de eierstokken.

De langdurige toepassing van Gynokadin Doseringsgel in de menopauze moet bij vrouwen met een intacte baarmoeder verder worden aangevuld met een regelmatige toediening van een progestageen volgens medisch voorschrift; de inname van het progestageen moet op de 10e dag van de toepassing van Gynokadin Doseringsgel beginnen en gedurende 12 dagen worden voortgezet tot het begin van de behandelingsvrije week (cyclische substitutie); bij een intact baarmoederslijmvlies kunnen tijdens de therapievrije week na het stoppen met Gynokadin Doseringsgel en het progestageenpreparaat regelmatige onttrekkingsbloedingen optreden; bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan, wordt de toevoeging van een progestageen niet aanbevolen, behalve in gevallen waarin endometriose is gediagnosticeerd (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor de correcte dosering van Gynokadin Doseringsgel met de doseerpomp wordt de volgende werkwijze aanbevolen: Bij het indrukken van de doseerkop komt de gelstreng volledig naar buiten (komt overeen met 1 doseereenheid), elke doseereenheid bevat 1,25 g gel; de drukknop moet meerdere keren worden ingedrukt, afhankelijk van de gewenste dosering; daarna wordt de gel met de vingers op de betreffende huidgebieden aangebracht en ingewreven.

Bij het aanbreken van de doseerpomp is het mogelijk dat de eerste dosis niet exact overeenkomt met een doseereenheid; het wordt daarom aanbevolen de eerste dosis weg te gooien.

Na het uitnemen moet de doseerpomp altijd worden afgesloten.

Uit de doseerpomp kunnen 64 afzonderlijke doses worden genomen (overeenkomend met 32 dagen bij toepassing van de normale dosis van 2,5 g gel (2 doseereenheden) per dag); Gynokadin Doseringsgel moet op een zo groot mogelijk oppervlak worden aangebracht, bij voorkeur op armen en schouders. De normale dosis van 2,5 g gel (2 doseereenheden) moet op de gehele arm inclusief schouder (ca. 1500 cm²) worden aangebracht en licht worden ingewreven; voor 5 g gel (4 doseereenheden) moeten beide armen worden gebruikt.

Als de dosis moet worden verlaagd, kan 1 doseereenheid worden toegepast; bij dosisverhoging kunnen tot 4 doseereenheden worden toegepast.

Na de toepassing moeten de handen grondig met water en zeep worden gewassen.

Gynokadin Doseringsgel mag niet in het genitale gebied, op de borsten of op slijmvlieszen worden toegepast.

De gel droogt binnen 2 – 3 minuten volledig en onzichtbaar op de huid; met het aantrekken van kleding moet worden gewacht tot na het drogen.

De patiënten moeten worden geïnformeerd dat kinderen niet in contact mogen komen met het lichaamsdeel waarop de estradiol-gel is aangebracht (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Bestaande of eerdere borstkanker of een vermoeden daarvan;
- oestrogeenafhankelijke maligne tumor of een vermoeden daarvan (bijv. endometriumcarcinoom);
- onverklaarde bloeding in het genitale gebied;
- onbehandelde endometriumhyperplasie;
- eerdere of bestaande veneuze trombo-embolische aandoeningen (diepe veneuze trombose, longembolie);
- bekende trombofiele aandoeningen (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombine-deficiëntie, zie rubriek 4.4);
- bestaande of recent opgetreden arteriële trombo-embolische aandoeningen (bijv. angina pectoris, myocardinfarct);
- acute leveraandoening of eerdere leveraandoeningen, zolang de relevante leverenzymwaarden niet genormaliseerd zijn;
- porfyrie;
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Hormoonvervangingstherapie (HRT) mag alleen worden gestart voor de behandeling van postmenopauzale klachten die de kwaliteit van leven beïnvloeden. De voordelen en risico's moeten in elk individueel geval minstens jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Een HRT moet alleen worden voortgezet zolang de voordelen opwegen tegen de risico's.

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar voor de beoordeling van de risico's van een HRT bij voortijdige menopauze. Aangezien het absolute risico bij jongere vrouwen lager is, kan de baten-risicoverhouding bij jongere vrouwen gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/controleonderzoeken

Voor de start of hervatting van een HRT moet een volledige persoonlijke en familieanamnese van de patiënte worden verzameld. Het lichamelijk onderzoek (inclusief onderbuik en borsten) moet gebaseerd zijn op deze anamneses en de contra-indicaties en waarschuwingen. Tijdens de behandeling worden regelmatige controleonderzoeken aanbevolen, waarvan de frequentie en aard afhangen van de individuele risicosituatie van de vrouw. Vrouwen moeten worden geïnformeerd over welke veranderingen in de borsten zij aan de arts moeten melden (zie 'Borstkanker' hieronder). De onderzoeken, inclusief geschikte beeldvormende technieken zoals mammografie, moeten worden uitgevoerd volgens de huidige gebruikelijke preventiepraktijken en de klinische behoeften van de individuele vrouw.

Situaties die toezicht vereisen

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd als een van de volgende situaties of aandoeningen aanwezig is of eerder aanwezig was, of als deze zich tijdens een zwangerschap of een eerdere hormoonbehandeling heeft verslechterd. Er moet rekening mee worden gehouden dat deze situaties of aandoeningen tijdens de hormoonsubstitutietherapie met Gynokadin Dosiergel opnieuw kunnen optreden of kunnen verslechteren:

- Leiomyoom (baarmoedermyoom) of endometriose;
- Risicofactoren voor trombo-embolieën (zie hieronder);
- Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijv. voorkomen van borstkanker bij verwanten in de eerste graad;
- Hypertensie;
- Leverziekten (bijv. leveradenoom);
- Diabetes mellitus met of zonder betrokkenheid van de bloedvaten;
- Cholelithiasis;
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn;
- Systemische lupus erythematoses (SLE); – Endometriumhyperplasie in de voorgeschiedenis (zie hieronder);
- Epilepsie;
- Astma;
- Otosclerose.

Redenen voor een onmiddellijke stopzetting van de therapie

De therapie moet worden stopgezet bij het optreden van een contra-indicatie en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie;
- Significante verhoging van de bloeddruk;
- Het optreden van migraineachtige hoofdpijn;
- Zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en -kanker

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom verhoogd bij langdurige oestrogeenmonotherapie. De gerapporteerde toename van het risico op het ontwikkelen van endometriumcarcinoom bij gebruikers van oestrogeenmonotherapie varieert van een 2-voudige tot een 12-voudige toename, vergeleken met vrouwen zonder HRT, afhankelijk van de duur van het gebruik en de hoogte van de oestrogeendosis (zie rubriek 4.8). Na beëindiging van de behandeling kan het risico gedurende minstens 10 jaar verhoogd blijven. De aanvullende cyclische toediening van een progestageen gedurende minstens 12 dagen per maand of per 28-dagen cyclus, of de continue gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling van vrouwen met een intacte baarmoeder compenseert het extra risico dat van de oestrogeenmonotherapie uitgaat.

Doorbraak- en spottingbloedingen kunnen tijdens de eerste maanden van de behandeling optreden. Als dergelijke bloedingen later in de therapie optreden of na het einde van de therapie aanhouden, moet de oorzaak worden vastgesteld en eventueel een biopsie van het endometrium worden uitgevoerd om een kwaadaardige aandoening van het endometrium uit te sluiten.

Endometriose

Ongestoorde oestrogeenstimulatie kan leiden tot een premaligne of maligne transformatie van resterende endometriosehaarden, daarom moet overwogen worden om in gevallen waarin een hysterectomie is uitgevoerd vanwege endometriose en waarbij resterende endometriose aanwezig is, een progestageen toe te voegen aan de oestrogeensubstitutietherapie.

Borstkanker

Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die een gecombineerde HRT met oestrogeen en progestageen of een HRT alleen met oestrogeen ontvangen, dit risico is afhankelijk van de duur van de HRT.

Gecombineerde therapie met oestrogeen en progestageen:

In het kader van de gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie Women's Health Initiative Study (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies werd een verhoogd risico op borstkanker vastgesteld bij vrouwen die een combinatie van oestrogeen en progestageen als HRT innemen, dit risico treedt na ongeveer 3 (1 – 4) jaar op (zie rubriek 4.8).

HRT alleen met oestrogeen:

De WHI-studie toonde geen verhoogd risico op borstkanker bij gehysterectomiseerde vrouwen onder een oestrogeen-monotherapie, observatiestudies hebben meestal een licht verhoogd risico op een borstkankerdiagnose aangetoond, dat echter lager was dan het risico bij gebruikers van oestrogeen-progestageencombinaties (zie rubriek 4.8).

De resultaten van een grote meta-analyse hebben aangetoond dat na het beëindigen van de behandeling het verhoogde risico in de loop van de tijd afneemt en de tijd tot terugkeer naar het leeftijdsgebonden basisrisico afhankelijk is van de duur van de eerdere toepassing van de HRT, als de HRT meer dan 5 jaar is toegepast, kan het risico gedurende een periode van 10 jaar of langer aanhouden.

Een HRT, met name een gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen, leidt tot een verhoogde borstdichtheid op de mammografie, wat nadelig kan zijn voor de radiologische borstkankerdiagnostiek.

Ovariumcarcinoom

Het ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan borstkanker, epidemiologische bevindingen van een grote meta-analyse wijzen op een licht verhoogd risico bij vrouwen die in het kader van een HRT oestrogeen-monoarzneimiddelen of gecombineerde oestrogeen-progestageen-arzneimiddelen gebruiken, dat zich binnen 5 gebruiksjaren voordoet en na beëindiging van de behandeling in de loop van de tijd afneemt, enkele andere studies, inclusief de WHI-studie, suggereren dat het overeenkomstige risico onder de toepassing van een gecombineerde HRT vergelijkbaar of iets lager is (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

Een HRT is geassocieerd met een 1,3- tot 3-voudig verhoogd risico op veneuze trombo-embolieën (VTE), d.w.z. voor diepe veneuze trombose of longembolieën, in het eerste jaar van een HRT is het optreden van een VTE waarschijnlijker dan later (zie rubriek 4.8).

Patiënten met bekende trombofilie hebben een verhoogd VTE-risico, een HRT kan dit risico verhogen en is daarom bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Tot de algemeen erkende VTE-risicofactoren behoren het gebruik van oestrogenen, een hogere leeftijd, grotere operaties, langere immobilisatie, aanzienlijk overgewicht (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/kraambed, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker, er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen bij VTE, zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten preventieve maatregelen ter voorkoming van een VTE na de operatie worden overwogen, bij langere immobilisatie na een geplande operatie wordt aanbevolen de HRT 4 tot 6 weken voor de ingreep te stoppen, de behandeling moet pas worden hervat wanneer de vrouw weer volledig mobiel is.

Bij vrouwen zonder VTE in de voorgeschiedenis, maar met eerstegraads verwanten die al op jonge leeftijd VTE hebben gehad, kan een trombofiliescreening worden overwogen, voordat de patiënte uitgebreid moet worden geïnformeerd over de beperkte betekenis van deze procedure (slechts een deel van de defecten die tot een trombofilie leiden, wordt geïdentificeerd), wordt een trombofiele defect vastgesteld en zijn er bovendien trombosen bij verwanten bekend of is het vastgestelde defect ernstig (bijv. antitrombine-, proteïne-S- en/of proteïne-C-tekort of een combinatie van defecten), dan is een HRT gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten onder een langdurige behandeling met anticoagulantia moet voor de toepassing van een HRT de baten-risicoverhouding zorgvuldig worden afgewogen.

Mocht zich een VTE ontwikkelen na het begin van de HRT, dan moet het geneesmiddel worden stopgezet, de patiënten moeten erop worden gewezen dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met een arts als ze mogelijke symptomen van een trombo-embolie opmerken (vooral pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekte

Er zijn geen aanwijzingen uit gerandomiseerde, gecontroleerde studies dat een gecombineerde HRT met oestrogeen en progestageen of oestrogeen-monotherapie vrouwen beschermt tegen een hartinfarct, ongeacht of zij al dan niet een coronaire hartziekte hebben.

Gecombineerde therapie met oestrogeen en progestageen:

Het relatieve risico op een coronaire hartziekte is bij een gecombineerde HRT met oestrogeen en progestageen licht verhoogd, omdat het basisrisico voor een coronaire hartziekte sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen dat aan de HRT met oestrogeen en progestageen kan worden toegeschreven bij premenopauzale gezonde vrouwen zeer laag, maar het aantal neemt toe met de leeftijd.

HRT alleen met oestrogeen:

In gerandomiseerde, gecontroleerde studies werden geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op een coronaire hartziekte bij hysterectomiepatiënten onder een oestrogeen-monotherapie.

Ischemische beroerte

De gecombineerde behandeling met oestrogeen en progestageen en de oestrogeen-monotherapie zijn geassocieerd met een tot 1,5 keer verhoogd risico op een ischemische beroerte, het relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd en de tijd sinds de menopauze, maar omdat het basisrisico op een beroerte sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het totale risico op een beroerte voor vrouwen onder een HRT toe met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken, daarom moeten patiënten met cardiale of renale functiestoornissen zorgvuldig worden gecontroleerd.

Vrouwen met bestaande hypertriglyceridemie moeten tijdens een oestrogeen- of hormoonsubstitutie therapie nauwlettend worden gevolgd, omdat er in verband met een oestrogeentherapie in dergelijke omstandigheden zeldzame gevallen van een sterke stijging van triglyceriden in het plasma met als gevolg pancreatitis zijn gemeld.

Exogeen toegediende oestrogenen kunnen symptomen van een erfelijk en verworven angio-oedeem uitlokken of verergeren.

Oestrogenen verhogen de concentratie van thyroxinebindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het totale circulerende schildklierhormoon, gemeten aan de hand van het proteïnegebonden jodium (PBI), het T4-niveau (kolom- of radio-immunoassay) of het T3-niveau (radio-immunoassay), de T3-harsopname is verlaagd, wat een TBG-toename weerspiegelt, de vrije T4- en T3-concentraties veranderen niet, andere bindingsproteïnen kunnen in serum verhoogd zijn, zoals het corticosteroïdbindend globuline (CBG) en het geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), wat leidt tot een toename van de circulerende corticosteroïden respectievelijk geslachtshormonen, vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd, andere plasma-eiwitten kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

Onder een HRT verbeteren de cognitieve vaardigheden niet, er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op een waarschijnlijke dementie bij vrouwen die bij aanvang van een continue gecombineerde HRT of een oestrogeen-monotherapie ouder dan 65 jaar waren.

ALT-verhogingen

In klinische studies met patiënten, van wie de hepatitis C-virusinfecties (HCV) werden behandeld met het combinatieregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir en Dasabuvir met of zonder Ribavirine, trad een verhoging van de ALT met meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker op bij vrouwen die ethinylestradiolhoudende geneesmiddelen zoals bijvoorbeeld KHK gebruikten, bovendien werden ook bij patiënten die met Glecaprevir/Pibrentasvir of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir werden behandeld, verhogingen van de ALT waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolhoudende geneesmiddelen zoals KHK gebruikten, bij vrouwen die geneesmiddelen met andere oestrogenen dan ethinylestradiol, zoals bijvoorbeeld estradiol, en Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir en Dasabuvir met of zonder Ribavirine gebruikten, was de frequentie van verhoogde ALT-waarden vergelijkbaar met die van degenen die geen oestrogenen ontvingen, vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikte, is toch voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatieregimes:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir en Dasabuvir met of zonder Ribavirine en met Glecaprevir/Pibrentasvir of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (zie rubriek 4.5).

Mogelijke overdracht van estradiol op kinderen

Estradiol-gel kan per ongeluk van de huidregio waarop het is aangebracht, op kinderen worden overgedragen, na de introductie op de markt zijn bij prepuberale meisjes borstontwikkeling en knobbels in de borst, bij prepuberale jongens vroegtijdige puberteit, gynaecomastie en knobbels in de borst gemeld na een onbedoelde secundaire blootstelling aan estradiol, in de meeste gevallen verdwenen deze symptomen na het stoppen van de estradiolblootstelling.

De patiënten moeten worden geïnstrueerd: – andere personen, vooral kinderen, niet toe te staan in contact te komen met de blootgestelde huidregio en de toepassingsplaats indien nodig met kleding te bedekken, in geval van contact moet de huid van het kind onmiddellijk met water en zeep worden gewassen, – bij tekenen en symptomen (borstontwikkeling of andere seksuele veranderingen) bij een kind dat mogelijk per ongeluk aan estradiol-gel is blootgesteld, een arts te raadplegen.

Overige aanwijzingen

Gynokadin Dosiergel heeft geen anticonceptieve werking, als het gebruik van estradiol onvermijdelijk is, moet een niet-hormonale anticonceptie worden toegepast.

Dit geneesmiddel bevat 0,5 g alcohol (ethanol) per dosis van 1,25 g gel, bij beschadigde huid kan het een branderig gevoel veroorzaken, het geneesmiddel is ontvlambaar totdat het volledig is opgedroogd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van oestrogenen kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van stoffen die geneesmiddelenmetaboliserende enzymen, vooral de cytochroom-P450-enzymen, induceren, tot deze stoffen behoren anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectiva (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz), ritonavir en nelfinavir hebben, wanneer ze gelijktijdig met steroïdhormonen worden gebruikt, enzymstimulerende eigenschappen, hoewel ze eigenlijk als sterke enzymremmers bekend staan, kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen induceren.

Klinisch kan een verhoogd oestrogeenmetabolisme leiden tot een verminderde werking van het oestrogeen en tot veranderingen in het uteriene bloedingspatroon.

Bij transdermaal gebruik wordt het first-pass-effect in de lever omzeild, zodat transdermaal toegediende oestrogenen mogelijk minder sterk worden beïnvloed door enzyminductoren dan oraal toegediende hormonen.

Gelijktijdige inname van ascorbinezuur en oestrogenen kan de werking van de oestrogenen versterken, terwijl het gelijktijdig gebruik van fenybutazonen met orale oestrogenen hun werking kan verminderen.

Invloed van een HRT met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Er is aangetoond dat oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva door de inductie van lamotrigine-glucuronidering de plasmaconcentraties van lamotrigine bij gelijktijdige toediening aanzienlijk verlagen, dit kan de controle van aanvallen beïnvloeden, hoewel de mogelijke interactie tussen een hormoonvervangende therapie en lamotrigine niet is onderzocht, wordt aangenomen dat er een soortgelijke interactie bestaat, die bij vrouwen die beide geneesmiddelen samen gebruiken, kan leiden tot een vermindering van de aanvalcontrole.

Bij gelijktijdig gebruik van orale oestrogenen met metoprolol of imipramine kan het tot versterking of verlenging van de werking van deze stoffen komen.

Bij gelijktijdig gebruik van orale oestrogenen en paracetamol, benzodiazepinen zoals lorazepam en temazepam, bloedverdunnende en bloedsuikerverlagende stoffen kan het tot verzwakking van de werking van deze geneesmiddelen komen.

Laboratoriumonderzoeken

Glucosetolerantie-, bloedstollings-, metyr apon- en schildklierfunctietests kunnen worden beïnvloed.

Farmacodynamische interacties

Direct werkende antivirale geneesmiddelen (DAAs) en ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen zoals KHK

In klinische studies met het combinatieregime ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine tegen HCV trad een verhoging van ALT tot meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker op bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen zoals KHK gebruikten, bovendien werden ook bij patiënten die met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir werden behandeld, ALT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen zoals KHK innamen.

Direct werkende antivirale geneesmiddelen (DAAs) en geneesmiddelen die andere oestrogenen dan ethinylestradiol bevatten, zoals estradiol

Bij vrouwen die geneesmiddelen met andere oestrogenen dan ethinylestradiol, zoals estradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine gebruikten, was de frequentie van verhoogde ALT-waarden vergelijkbaar met die van degenen die geen oestrogenen ontvingen, vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikte, is toch voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatieregimes: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine en met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gynokadin doseringsgel is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap, als er tijdens de behandeling met Gynokadin doseringsgel een zwangerschap optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet, de meeste momenteel beschikbare epidemiologische studies die relevant zijn voor een onbedoelde oestrogeenblootstelling van de foetus, tonen geen teratogene of foetotoxische effecten.

Borstvoedingsperiode

Gynokadin doseringsgel is niet geïndiceerd tijdens de borstvoedingsperiode.

4.7 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gynokadin doseringsgel heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die kunnen optreden tijdens de behandeling met Gynokadin doseringsgel zijn in tabel 1 vermeld – gerangschikt naar orgaanklassen.

Opmerking:

Bij de behandeling met Gynokadin doseringsgel zonder progestagenen kan bij overdosering doorbraakbloedingen optreden, bij gecombineerde toepassing van Gynokadin doseringsgel en een progestageen treedt meestal na de progestageenbehandelingsperiode een onttrekkingsbloeding op.

Borstkankerrisico

Bij vrouwen die een gecombineerde oestrogeen-progestageen-therapie langer dan 5 jaar hebben gevolgd, was het risico op een borstkankerdiagnose tot 2 keer verhoogd, bij gebruikers van een oestrogeen-monotherapie is de verhoging van het risico kleiner dan bij gebruikers van oestrogeen-progestageen-combinatiepreparaten, de hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).

Er worden schattingen van het absolute risico gepresenteerd op basis van de resultaten van de grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (WHI-studie) en de tot nu toe grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies: Zie tabellen 2, 3 en 4.

Endometriumkankerrisico

Postmenopauzale vrouwen met intacte baarmoeder

Ongeveer 5 van de 1.000 vrouwen met een intacte baarmoeder die geen HRT gebruiken, ontwikkelen endometriumkanker, bij vrouwen met een intacte baarmoeder wordt het gebruik van een oestrogeen-monotherapie niet aanbevolen, omdat dit het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4), afhankelijk van de duur van de oestrogeen-monotherapie en de oestrogeendosis lag het verhoogde risico op endometriumkanker in epidemiologische studies tussen 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1.000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 65 jaar. Door toevoeging van een progestageen aan de oestrogeen-monotherapie gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico worden vermeden, in de Million Women Study was na 5 jaar gebruik van een gecombineerde HRT (sequentieel of continu) het risico op endometriumkanker niet verhoogd (RR 1,0 (95% BI 0,8 – 1,2)).

Door toevoeging van een progestageen aan de oestrogeen-monotherapie gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico worden vermeden, in de Million Women Study was na 5 jaar gebruik van een gecombineerde HRT (sequentieel of continu) het risico op een endometriumcarcinoom niet verhoogd (RR 1,0 (95%-BI 0,8 – 1,2)).

Ovariumcarcinoomrisico

Het gebruik van oestrogeen-monopreparaten of gecombineerde oestrogeen-progestageenpreparaten voor HRT gaat gepaard met een licht verhoogd risico dat een ovariumcarcinoom wordt gediagnosticeerd (zie rubriek 4.4), uit een meta-analyse van 52 epidemiologische studies blijkt een verhoogd risico op ovariumcarcinoom voor vrouwen die momenteel HRT gebruiken, vergeleken met vrouwen die nooit HRT hebben gebruikt (RR 1,43; 95% BI 1,31 – 1,56), bij vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die 5 jaar lang HRT gebruiken, treedt ongeveer één extra geval per 2.000 gebruikers op, bij vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HRT gebruiken, worden over een periode van 5 jaar ongeveer 2 gevallen van ovariumcarcinoom per 2.000 vrouwen gediagnosticeerd.

Risico op veneuze trombo-embolieën

Het risico op het optreden van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. een trombose van de diepe been- of bekkenaders of een longembolie, is bij een HRT 1,3- tot 3-voudig verhoogd. Het optreden van een dergelijk voorval is waarschijnlijker tijdens het eerste behandelingsjaar dan in de daaropvolgende jaren van de behandeling (zie rubriek 4.4). De betreffende resultaten van de WHI-studies zijn weergegeven in tabel 5.

Risico op coronaire hartziekte

Bij gebruiksters van een gecombineerde oestrogeen-progestageen-HRT ouder dan 60 jaar is het risico op het ontwikkelen van coronaire hartziekte licht verhoogd (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemische beroerte

Het gebruik van een oestrogeen-monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen-therapie is geassocieerd met een tot 1,5-voudig verhoogd risico op een ischemische beroerte. Het risico op een hemorrhagische beroerte is niet verhoogd bij een HRT. Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur. Aangezien het basisrisico echter sterk afhankelijk is van de leeftijd, neemt het totale risico bij vrouwen onder een HRT toe met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Zie tabel 6.

In verband met een oestrogeen-progestageen-behandeling zijn andere ongewenste bijwerkingen waargenomen: – Huid- en onderhuidaandoeningen: erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura; – waarschijnlijke dementie bij vrouwen ouder dan 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het melden van vermoedelijke bijwerkingen na de goedkeuring is van groot belang, het maakt een continue monitoring van de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel mogelijk. Gezondheidsprofessionals worden verzocht om elk vermoeden van een bijwerking te melden aan het Federaal Instituut voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, Afdeling Farmacovigilantie, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de.

4.9 Overdosering

a) Symptomen van overdosering

Borstspanning en -pijn, cervicaal fluor, genitale bloedingen, misselijkheid en braken kunnen tekenen zijn van een relatieve overdosering. Ze kunnen ook optreden bij kinderen en jonge

meisjes na inname van hogere oestrogeendoses. Vanwege de zeer lage toxiciteit van estradiol worden verdere toxische effecten niet verwacht.

b) Therapeutische maatregelen bij overdosering

De genoemde symptomen zijn slechts tijdelijk, vereisen geen specifieke behandeling en kunnen worden verholpen door dosisverlaging of stopzetting van de therapie. Een specifiek antidotum is niet bekend.

5. FARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Oestrogenen, ATC-code: G03CA03

De werkzame stof, synthetisch 17β -estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het lichaamseigen humane estradiol, vervangt het verlies van oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en vermindert de daarmee gepaard gaande klachten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Resorptie

Na dermale applicatie van Gynokadin doseergel komt estradiol via transdermale diffusie direct in de bloedbaan terecht, waarbij de eerste leverpassage wordt vermeden en er niet de bij orale toediening bekende massieve metabolisatie tot estron optreedt.

Bij langdurige medicatie kan worden uitgegaan van een biologische beschikbaarheid tussen 5 % en 6 %.

Verdeling

Bij eenmaal daagse applicatie van Gynokadin doseergel bereikt de serumspiegel van estradiol na enkele dagen een evenwicht, waarvan de hoogte dosisafhankelijk is. Bij applicatie van 1,5 mg estradiol (overeenkomend met 2,5 g gel) lag de gemiddelde estradiolspiegel in het bereik van 60 – 80 pg/ml, voor estron werden in de steady state gemiddeld ca. 50 pg/ml gemeten, dit komt overeen met een estron : estradiol-verhouding van ca. 1 en daarmee het fysiologische bereik bij fertiele vrouwen voor de menopauze. Bij toepassing van 5 g Gynokadin doseergel (3 mg estradiol) worden bij dezelfde applicatieoppervlakte als bij toediening van 2,5 g gel ca. 70 % hogere bloedspiegelwaarden bereikt. De absolute estron- en estradiolspiegels tijdens de behandeling met 2,5 g Gynokadin doseergel liggen in het bereik van de midden tot late follikelfase van een ovulatoire cyclus.

Bij laag gedoseerde toepassing van Gynokadin doseergel (0,75 mg estradiol, overeenkomend met 1,25 g gel) resulteerden in 2 multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde studies mediane estradiolconcentraties van 32 respectievelijk 33,5 pg/ml na 12 weken toepassing. In een andere farmacokinetiekstudie met 24 postmenopauzale vrouwen en toepassing van 0,75 mg estradiol, overeenkomend met 1,25 g gel (1 dosisdruk Gynokadin doseergel), eenmaal daags gedurende in totaal 14 dagen werd in de tijd een gemiddelde serumconcentratie (cavg) van estradiol van 28,3 pg/ml bepaald en daaruit een dagelijks beschikbare systemische hoeveelheid werkzame stof van 35,1 μ g estradiol berekend.

Biotransformatie en eliminatie

Estradiol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd, waarbij naast estron ook estriol ontstaat, beide vrij of als glucuroniden respectievelijk sulfaten gebonden, ze zijn minder werkzaam dan estradiol. De uitscheiding van glucuroniden en sulfaten vindt grotendeels via de urine plaats.

5.3 Preklinische gegevens over de veiligheid

Vanwege de uitgesproken verschillen tussen de proefdierensoorten onderling en in verhouding tot de mens hebben dierexperimentele onderzoeksresultaten met oestrogenen slechts een beperkte voorspellende waarde voor de toepassing bij de mens.

Bij proefdieren toonden estradiol of estradiolvaleraat al in relatief lage dosering een embryoletaal effect, misvormingen van het urogenitale stelsel en feminisering van mannelijke foetussen werden waargenomen.

Met Gynokadin doseergel werden toxiciteitsstudies uitgevoerd bij muizen, ratten, cavia's en konijnen. Bij konijnen werden doses van omgerekend 16 – 32 µg/kg estradiol over 4 weken en 100 µg/kg over 5 dagen dermale aangebracht, bij muizen eenmalig 800 – 1000 µg/kg, bij ratten 25 – 75 µg/kg over 3 – 4 weken en bij cavia's 1,5 – 4 mg/kg meerdere keren. Bij deze proeven traden geen lokale intoleranties op, een significante toename van het uterusgewicht met de typische morfologische veranderingen van een oestrogeenstimulatie was waar te nemen.

Op basis van de conventionele studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en het kankerverwekkend potentieel laten de preklinische gegevens geen bijzondere gevaren voor de mens zien, behalve die al in andere secties van deze productinformatie zijn beschreven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van overige bestanddelen

Carbomeer 980 NF, ethanol 96 %, trolamine, gezuiverd water.

6.2 Incompatibiliteiten

Niet van toepassing.

6.3 Duur van de houdbaarheid

3 jaar, houdbaarheid na opening: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bewaring

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities vereist.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doseerpomp, OP met 80 g gel N 1, OP met 240 g gel (3 × 80 g) N 3.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering

Niet gebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden verwijderd volgens de lokale vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING

Besins Healthcare Germany GmbH, Mariendorfer Damm 3, 12099 Berlijn, Telefoon: +49 30 408199-0, Telefax: +49 30 408199-100, E-mail: medizin@besins-healthcare.com, www.besins-healthcare.de.

8. VERGUNNINGSDNUMMER
52958.00.00

9. DATUM VAN VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van verlening van de vergunning: 30 juni 2005, Datum van de laatste verlenging van de vergunning: 20 augustus 2012.

10. STATUS VAN DE INFORMATIE
September 2025.

11. VERKOOPBELEID
Op recept verkrijgbaar.

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

Tabel 1

Systeemorgaan klasse	Af en toe ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)
Zenuwstelselaandoeningen		migraineachtige hoofdpijn	
Oogaandoeningen			Onverdraagzaamheid voor contactlenzen (indien nodig heraanpassing van de contactlenzen vereist)
Vaatziekten			Verslechtering of ontsteking van spataderen; Bloeddrukverhoging
Ziekten van het maagdarmkanaal		Maag-darmklachten (bijv. misselijkheid, winderigheid)	
Lever- en galziekten		Ziekten van de galblaas	Cholestase; verhoogd risico op cholelithiasis; Leverfunctiestoornisse

			n
Ziekten van de huid en het onderhuidse weefsel	lokale huidirritaties (jeuk, huidroodheid, huiduitslag); Chloasma		
Ziekten van de geslachtsorganen en de borstklier	Borstspanning; Vaginale fluor	Mastopathie	
Algemene aandoeningen en klachten op de toedieningsplaats	extracellulaire vochtretentie, oedeemvorming		
Onderzoeken	Gewichtstoename		

Tabel 2

Tot nu toe grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies
 Geschat extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij aanvang van de HRT (jaren)	Incidentie per 1.000 Niet-gebruiksters van HRT over een periode van 5 jaar (50 – 54 jaar)*	Relatief risico	Extra gevallen per 1.000 HRT-Gebruiksters na 5 jaar
---	--	-----------------	---

HRT alleen met oestrogeen

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

Gecombineerde therapie met oestrogeen en progestageen

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

* gebaseerd op de uitgangsincidentiecijfers in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Opmerking: Aangezien de achtergrondincidentie van borstkanker per EU-land varieert, verandert ook het aantal extra gevallen van borstkanker proportioneel.

Tabel 3

Geschat extra risico op borstkanker na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij aanvang van de HRT (jaren)	Incidentie per 1.000 Niet-gebruiksters van een HRT gedurende een periode van 5 jaar (50 – 59 jaar)**	Relatief risico	Extra gevallen per 1.000 HRT-gebruiksters na 10 jaar
---	--	-----------------	--

HRT alleen met oestrogeen

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

Gecombineerde therapie met oestrogeen en progestageen

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

** gebaseerd op de initiële incidentiecijfers in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Opmerking: Aangezien de achtergrondincidentie van borstkanker per EU-land varieert, verandert ook het aantal extra gevallen van borstkanker proportioneel.

Tabel 4

US-WHI-studies – extra borstkankerrisico na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (Jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Relatief risico (95% BI)	Extra gevallen per 1.000 HRT-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95 %-BI)
------------------------	---	--------------------------	---

Oestrogeen-monotherapie (CEE)

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

Oestrogeen + Gestageen (CEE + MPA)‡

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

+ WHI-studie bij vrouwen zonder uterus, die geen verhoogd risico op borstkanker toonde.

‡ Bij beperking van de evaluatie tot vrouwen die voor de studie geen HRT hadden gebruikt leek het risico tijdens de eerste 5 behandelingsjaren niet verhoogd: Na 5 jaar was het risico hoger dan bij onbehandelde vrouwen.

Tabel 5

WHI-studies – extra risico op VTE na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (Jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Relatief risico (95 %-BI)	Extra gevallen per 1.000 HRT-gebruiksters over een periode van 5 jaar
------------------------	---	---------------------------	---

Orale oestrogeen-monotherapie***

50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
---------	---	-----------------	-------------

Gecombineerde orale oestrogeen-progestageen-therapie

50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
---------	---	-----------------	------------

*** Studie bij vrouwen zonder baarmoeder

Tabel 6

Gecombineerde WHI-studies – extra risico op ischemische beroerte**** na

5 jaar gebruik	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Relatief risico (95 %-BI)	Extra gevallen per 1.000 HRT-gebruiksters over 5 jaar
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

**** Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemische en hemorragische beroerte.

Transtoyou