

1. NAZWA LEKU

Gynokadin® Żel dozujący
0,6 mg/g Żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SKŁAD

1 g żelu zawiera 0,62 mg estradiolu hemihydratu-(odpowiada 0,6 mg estradiolu).

Inny składnik o znanym działaniu

Ten lek zawiera 0,5 g alkoholu (etanol) na dawkę 1,25 g żelu.

Pełny wykaz pozostałych składników, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

Przezroczysty, lekko opalizujący żel.

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Do leczenia dolegliwości związanych ze zmniejszoną produkcją estradiolu przez jajniki w okresie menopauzy i po menopauzie lub po owaryektomii (zespół klimakteryczny),
- do leczenia zmian zanikowych w układzie moczowo-płciowym spowodowanych niedoborem estrogenów.

Samodzielne stosowanie tego leku (bez regularnego dodawania gestagenów) w leczeniu w okresie menopauzy i po niej jest dozwolone tylko u kobiet po histerektomii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zarówno na początku, jak i podczas kontynuacji leczenia objawów związanych z niedoborem estrogenów, należy stosować najniższą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas terapii (patrz punkt 4.4).

Zazwyczaj stosuje się 2,5 g żelu dozującego Gynokadin (odpowiadające 2 jednostkom dozującym) raz dziennie.

Pacjentki, które wcześniej były leczone doustnymi estrogenami, powinny rozpocząć stosowanie żelu dozującego Gynokadin tydzień po odstawieniu tabletek lub gdy objawy ponownie się pojawią, a w dalszym przebiegu terapii dawka powinna być dostosowywana indywidualnie.

Napięcie piersi jest uważane za oznakę zbyt wysokiej dawki, leczenie należy kontynuować z mniejszą dawką, jeśli jednak objawy nie ustąpią po kilku tygodniach, dawkę można zwiększyć (do 5 g żelu dozującego Gynokadin, odpowiadające 4 jednostkom dozującym), w zależności od stopnia objawów niedoboru hormonalnego dawka powinna być regularnie kontrolowana.

Żel dozujący Gynokadin powinien być stosowany cyklicznie, po 3 tygodniach codziennego stosowania żelu następuje tydzień bez leczenia, jeśli występują jeszcze krwawienia

miesiączkowe, rozpoczęcie leczenia powinno być dostosowane do cyklu i rozpocząć się 5. dnia po rozpoczęciu miesiączki, jeśli krwawienia miesiączkowe już nie występują, terapię można rozpocząć dowolnie.

Nieprzerwane, niecykliczne stosowanie żelu dozującego Gynokadin może być stosowane w przypadkach, gdy objawy niedoboru estrogenów są zbyt silne podczas tygodnia bez leczenia, ciągła terapia jest również wskazana u kobiet po operacyjnym usunięciu jajników.

Długoterminowe stosowanie żelu dozującego Gynokadin w okresie menopauzy u kobiet z nienaruszoną macicą powinno być uzupełnione dodatkowym regularnym podawaniem gestagenu zgodnie z zaleceniami lekarza, przyjmowanie gestagenu powinno rozpocząć się 10. dnia stosowania żelu dozującego Gynokadin i trwać przez 12 dni do początku tygodnia bez leczenia (cykliczna substytucja), przy nienaruszonej błonie śluzowej macicy podczas tygodnia bez terapii po odstawieniu żelu dozującego Gynokadin i preparatu gestagenowego mogą wystąpić regularne krwawienia z odstawienia, u kobiet po histerektomii dodatek gestagenu nie jest zalecany, chyba że zdiagnozowano endometriozę (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do prawidłowego dawkowania żelu dozującego Gynokadin za pomocą dozownika zaleca się następujące postępowanie: Przy naciśnięciu głowicy dozującej żel wypływa w całości (odpowiada 1 jednostce dozującej), każda jednostka dozująca zawiera 1,25 g żelu, przycisk należy nacisnąć tyle razy, ile wynosi pożądana dawka, następnie żel należy nałożyć palcami na odpowiednie partie skóry i wetrzeć.

Przy pierwszym użyciu dozownika może się zdarzyć, że pierwsza dawka nie odpowiada dokładnie jednej jednostce dozującej, dlatego zaleca się odrzucenie pierwszej dawki.

Po pobraniu żelu dozownik należy zawsze zamknąć.

Z dozownika można pobrać 64 pojedyncze dawki (odpowiadające 32 dniom przy stosowaniu normalnej dawki 2,5 g żelu (2 jednostki dozujące) dziennie), żel dozujący Gynokadin należy nakładać na możliwie dużą powierzchnię, najlepiej na ramiona i barki, normalna dawka 2,5 g żelu (2 jednostki dozujące) powinna być nakładana na całe ramię, w tym bark (ok. 1500 cm²) i lekko wmasowana, przy 5 g żelu (4 jednostki dozujące) należy użyć obu ramion.

Jeśli dawka ma być zmniejszona, można zastosować 1 jednostkę dozującą, przy zwiększeniu dawki można zastosować do 4 jednostek dozujących.

Po zastosowaniu należy dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.

Żel dozujący Gynokadin nie powinien być stosowany w okolicach genitaliów, na piersiach ani na błonach śluzowych.

Żel wysycha całkowicie i niewidocznie na skórze w ciągu 2-3 minut, z założeniem odzieży należy poczekać do wyschnięcia.

Pacjentki powinny być poinformowane, że dzieci nie powinny mieć kontaktu z miejscem na ciele, na które nałożono żel z estradiolem (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Obecny lub wcześniejszy rak piersi bądź podejrzenie jego występowania;
- estrogenozależny nowotwór złośliwy bądź podejrzenie jego występowania (np. rak endometrium);
- niewyjaśnione krwawienie z dróg rodnych;
- nieleczona hiperplazja endometrium;
- wcześniejsze lub obecne choroby zakrzepowo-zatorowe żył (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- znane choroby trombofilne (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- obecne lub niedawno przebyte choroby zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego);
- ostre choroby wątroby lub przebyte choroby wątroby, dopóki wartości odpowiednich enzymów wątrobowych nie wrócą do normy;
- porfiria;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników wymienionych w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Terapia hormonalna (HRT) powinna być rozpoczynana wyłącznie w celu leczenia takich objawów pomenopauzalnych, które wpływają na jakość życia, korzyści i ryzyko powinny być starannie rozważane co najmniej raz w roku w każdym indywidualnym przypadku, HRT powinna być kontynuowana tylko tak długo, jak długo korzyści przewyższają ryzyko.

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące oceny ryzyka HRT w przypadku przedwczesnej menopauzy, jednakże, ponieważ ryzyko bezwzględne u młodszych kobiet jest niższe, stosunek korzyści do ryzyka może być korzystniejszy u młodszych kobiet niż u starszych.

Badanie lekarskie/kontrolne

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HRT należy przeprowadzić pełny wywiad osobisty i rodzinny pacjentki, badanie fizykalne (w tym brzucha i piersi) powinno być dostosowane do tych wywiadów oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń, podczas leczenia zaleca się regularne badania kontrolne, których częstotliwość i rodzaj zależą od indywidualnej sytuacji ryzyka kobiety, kobiety powinny być poinformowane, jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać lekarzowi (patrz „Rak piersi” poniżej), badania, w tym odpowiednie procedury obrazowe, takie jak mammografia, powinny być przeprowadzane zgodnie z obecnie obowiązującą praktyką profilaktyczną i klinicznymi potrzebami każdej kobiety.

Sytuacje wymagające nadzoru

Pacjentki powinny być ściśle monitorowane, jeśli występuje lub występowała jedna z następujących sytuacji bądź chorób, lub pogorszyła się podczas ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, należy wziąć pod uwagę, że te sytuacje lub choroby mogą ponownie wystąpić lub się pogorszyć w trakcie terapii substytucyjnej hormonami z użyciem Gynokadin Dosiergel:

- Leiomyoma (mięśniak macicy) lub endometrioza;

- Czynniki ryzyka zakrzepowo-zatorowego (patrz poniżej);
- Czynniki ryzyka dla nowotworów zależnych od estrogenu, np. występowanie raka piersi u krewnych 1. stopnia;
- Nadciśnienie;
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- Cukrzyca z lub bez zajęcia naczyń;
- Kamica żółciowa;
- Migrena lub (ciężkie) bóle głowy;
- układowy toczeń rumieniowaty (SLE); – przerost endometrium w wywiadzie (patrz poniżej);
- Padaczka;
- Astma;
- Otoskleroza.

Powody do natychmiastowego przerwania terapii

Terapia powinna być przerwana w przypadku wystąpienia przeciwwskazania oraz w następujących sytuacjach:

- Żółtaczka lub pogorszenie funkcji wątroby;
- Znaczący wzrost ciśnienia krwi;
- Pojawienie się bólów głowy przypominających migrenę;
- Ciąża.

Przerost i rak endometrium

U kobiet z nienaruszoną macicą ryzyko przerostu i raka endometrium jest zwiększone przy długotrwałej monoterapii estrogenowej, zgłaszany wzrost ryzyka rozwoju raka endometrium u użytkowniczek monoterapii estrogenowej waha się od 2-krotnego do 12-krotnego wzrostu, w porównaniu z kobietami bez HTZ, w zależności od czasu trwania stosowania i dawki estrogenu (patrz punkt 4.8), po zakończeniu leczenia ryzyko może być zwiększone przez co najmniej 10 lat, dodatkowe cykliczne podawanie gestagenu przez co najmniej 12 dni w miesiącu lub na cykl 28-dniowy lub ciągłe połączenie estrogenowo-gestagenowe u kobiet z nienaruszoną macicą kompensuje dodatkowe ryzyko wynikające z monoterapii estrogenowej.

Krwawienia przełomowe i plamienia mogą wystąpić w pierwszych miesiącach leczenia, jeśli takie krwawienia pojawią się później w trakcie terapii lub utrzymują się po jej zakończeniu, należy ustalić przyczynę i ewentualnie przeprowadzić biopsję endometrium, aby wykluczyć złośliwe choroby endometrium.

Endometrioza

Niekontrolowana stymulacja estrogenowa może prowadzić do przemiany przednowotworowej lub nowotworowej resztkowych ognisk endometriozy, dlatego należy rozważyć podanie gestagenu jako uzupełnienie terapii substytucji estrogenowej w przypadkach, w których z powodu endometriozy wykonano histerektomię i występuje resztkowa endometrioza.

Rak piersi

Istnieją dowody na zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet, które otrzymują złożoną HTZ z estrogenem i gestagenem lub HTZ tylko z estrogenem, ryzyko to zależy od czasu trwania HTZ.

Terapia skojarzona z estrogenem i gestagenem:

W ramach randomizowanego, kontrolowanego placebo badania Women's Health Initiative Study (WHI) oraz metaanalizy prospektywnych badań epidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących kombinację estrogenu i gestagenu jako HTZ, ryzyko to pojawia się po około 3 (1 – 4) latach (patrz punkt 4.8).

HTZ tylko z estrogenem:

Badanie WHI nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących monoterapię estrogenową, badania obserwacyjne wykazały zazwyczaj nieznacznie zwiększone ryzyko diagnozy raka piersi, które jednak było niższe niż ryzyko u użytkowniczek kombinacji estrogen-gestagen (patrz punkt 4.8).

Wyniki dużej metaanalizy wykazały, że po zakończeniu leczenia zwiększone ryzyko zmniejsza się z czasem, a czas powrotu do podstawowego ryzyka zależnego od wieku zależy od czasu trwania wcześniejszego stosowania HTZ, jeśli HTZ była stosowana przez ponad 5 lat, ryzyko może utrzymywać się przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, zwłaszcza leczenie skojarzone z estrogenami i gestagenami, prowadzi do zwiększonej gęstości piersi w mammografii, co może negatywnie wpływać na radiologiczną diagnostykę raka piersi.

Rak jajnika

Rak jajnika jest znacznie rzadszy niż rak piersi, dane epidemiologiczne z dużej metaanalizy sugerują nieznacznie zwiększone ryzyko u kobiet stosujących w ramach HTZ leki monoestrogenowe lub skojarzone leki estrogen-gestagen, które pojawia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się po zakończeniu leczenia, niektóre inne badania, w tym badanie WHI, sugerują, że odpowiednie ryzyko podczas stosowania skojarzonej HTZ jest porównywalne lub nieco mniejsze (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

HTZ wiąże się z 1,3- do 3-krotnie zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, w pierwszym roku HTZ wystąpienie VTE jest bardziej prawdopodobne niż później (patrz punkt 4.8).

Pacjentki z rozpoznaną trombofilią mają zwiększone ryzyko VTE, HTZ może zwiększać to ryzyko i jest z tego powodu przeciwwskazana u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).

Do powszechnie uznawanych czynników ryzyka VTE należą stosowanie estrogenów, wyższy wiek, większe operacje, dłuższa immobilizacja, znaczna nadwaga (BMI > 30 kg/m²), ciąża/położ, układowy toczeń rumieniowaty (SLE) i rak, nie ma konsensusu co do możliwej roli żyłaków w VTE, jak u wszystkich pacjentów pooperacyjnych należy rozważyć środki zapobiegawcze w celu zapobiegania VTE po operacji, w przypadku dłuższej immobilizacji po planowanej operacji zaleca się przerwanie HTZ na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem, leczenie należy wznowić dopiero po pełnej mobilizacji kobiety.

U kobiet bez VTE w wywiadzie, ale z krewnymi pierwszego stopnia, u których VTE wystąpiła w młodym wieku, można rozważyć badanie przesiewowe w kierunku trombofilii, wcześniej pacjentka powinna być dokładnie poinformowana o ograniczonej wartości tego badania

(identyfikuje tylko część defektów prowadzących do trombofilii), jeśli zostanie stwierdzony defekt trombofilny i dodatkowo znane są zakrzepy u krewnych lub stwierdzony defekt jest poważny (np. niedobór antytrombiny, białka S i/lub białka C lub kombinacja defektów), HTZ jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3). U pacjentek poddawanych stałemu leczeniu antykoagulantami przed zastosowaniem HTZ należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Jeśli po rozpoczęciu HTZ rozwinie się VTE, lek należy odstawić, pacjentki powinny być poinformowane, że muszą natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli zauważą możliwe objawy zakrzepowo-zatorowe (szczególnie bolesny obrzęk nogi, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Jeśli po rozpoczęciu HTZ rozwinie się VTE, lek należy odstawić, pacjentki powinny zostać poinformowane, że muszą natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli zauważą możliwe objawy zakrzepowo-zatorowe (szczególnie bolesny obrzęk nogi, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba wieńcowa

Nie ma dowodów z randomizowanych, kontrolowanych badań, że złożona HTZ z estrogenem i gestagenem lub monoterapia estrogenowa chroni kobiety przed zawałem mięśnia sercowego, niezależnie od tego, czy mają chorobę wieńcową, czy nie.

Terapia skojarzona z estrogenem i gestagenem:

Względne ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone przy złożonej HTZ z estrogenem i gestagenem, ponieważ ryzyko wyjściowe choroby wieńcowej jest w dużym stopniu zależne od wieku, liczba dodatkowych przypadków związanych z HTZ z estrogenem i gestagenem jest bardzo niska u zdrowych kobiet przed menopauzą, ale wzrasta wraz z wiekiem.

HTZ tylko z estrogenem:

W randomizowanych, kontrolowanych badaniach nie znaleziono dowodów na zwiększone ryzyko choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii stosujących monoterapię estrogenową.

Udar niedokrwienny

Złożone leczenie estrogenem i gestagenem oraz monoterapia estrogenowa są związane z do 1,5-krotnie zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego, względne ryzyko jest niezależne od wieku i czasu, jaki upłynął od menopauzy, jednakże ryzyko podstawowe udaru jest w dużym stopniu zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne choroby

Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów, dlatego pacjentki z zaburzeniami funkcji serca lub nerek muszą być starannie monitorowane.

Kobiety z istniejącą wcześniej hipertriglicydemią muszą być ściśle monitorowane podczas terapii estrogenowej lub hormonalnej, ponieważ w takich okolicznościach zgłaszano rzadkie przypadki znacznego wzrostu triglicerydów w osoczu, prowadzącego do zapalenia trzustki.

Egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), co prowadzi do wzrostu całkowitego krążącego hormonu tarczycy, co mierzy się za pomocą jodu związanego z białkiem (PBI), poziomu T4 (kolumnowy lub radioimmunologiczny test) lub poziomu T3 (radioimmunologiczny test), wychwyty T3 przez żywicę jest zmniejszony, co odzwierciedla wzrost TBG, wolne stężenia T4 i T3 nie zmieniają się, inne białka wiążące mogą być zwiększone w surowicy, takie jak globulina wiążąca kortykoidy (CBG) i globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG), co prowadzi do wzrostu krążących kortykosteroidów lub hormonów płciowych, wolne lub biologicznie aktywne stężenia hormonów pozostają niezmienione, inne białka osocza mogą być zwiększone (angiotensynogen/substrat reninowy, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

Podczas HTZ zdolności poznawcze nie poprawiają się, istnieją dowody na zwiększone ryzyko prawdopodobnej demencji u kobiet, które rozpoczęły ciągłą złożoną HTZ lub monoterapię estrogenową w wieku powyżej 65 lat.

Zwiększenia ALT

W badaniach klinicznych z pacjentami, których infekcje wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) były leczone schematem złożonym Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir i Dasabuvir z lub bez rybawiryny, zwiększenie ALT powyżej 5-krotności górnej granicy normy (ULN) występowało znacznie częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak np. KHK, ponadto zwiększenia ALT obserwowano również u pacjentów leczonych Glecaprevir/Pibrentasvir lub Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, którzy stosowali leki zawierające etynyloestradiol, u kobiet stosujących leki z innymi estrogenami niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, oraz Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir i Dasabuvir z lub bez rybawiryny, częstość zwiększonych wartości ALT była podobna do tych, które nie otrzymywały żadnych estrogenów, ze względu na ograniczoną liczbę kobiet stosujących te inne estrogeny, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu z następującymi schematami złożonymi:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir i Dasabuvir z lub bez rybawiryny oraz z Glecaprevir/Pibrentasvir lub Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (patrz punkt 4.5).

Możliwe przeniesienie estradiolu na dzieci

Żel estradiolowy może przypadkowo zostać przeniesiony z obszaru skóry, na który został nałożony, na dzieci, po wprowadzeniu na rynek zgłaszano rozwój piersi i guzki w piersiach u dziewcząt przed okresem dojrzewania, przedwczesne dojrzewanie, ginekomastię i guzki w piersiach u chłopców przed okresem dojrzewania po przypadkowej wtórnej ekspozycji na estradiol, w większości przypadków objawy te ustępowały po zaprzestaniu ekspozycji na estradiol.

Pacjentki powinny być poinstruowane: – nie pozwalać innym osobom, zwłaszcza dzieciom, na kontakt z obszarem skóry narażonym na działanie i w razie potrzeby przykrywać miejsce aplikacji odzieżą, w przypadku kontaktu skóra dziecka powinna być natychmiast umyta wodą i mydłem, – w przypadku wystąpienia objawów (rozwój piersi lub inne zmiany seksualne) u dziecka, które mogło być przypadkowo narażone na żel estradiolowy, skonsultować się z lekarzem.

Inne wskazówki

Gynokadin Dosiergel nie ma działania antykoncepcyjnego, jeśli stosowanie estradiolu jest nieuniknione, należy stosować antykoncepcję niehormonalną.

Ten lek zawiera 0,5 g alkoholu (etanolu) na dawkę 1,25 g żelu, na uszkodzonej skórze może powodować uczucie pieczenia, lek jest łatwopalny, dopóki nie wyschnie całkowicie.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów może być wzmocniony przez jednoczesne stosowanie substancji, które indukują enzymy metabolizujące leki, zwłaszcza enzymy cytochromu P450, do tych substancji należą leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i leki przeciwzakaźne (np. ryfampicyna, ryfabutylna, newirapina, efawirenz), rytonawir i nelfinawir mają, gdy są stosowane jednocześnie z hormonami steroidowymi, właściwości indukujące enzymy, mimo że są znane jako silne inhibitory enzymów, leki ziołowe zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów.

Klinicznie zwiększony metabolizm estrogenów może prowadzić do zmniejszenia działania estrogenów i zmian w wzorcu krwawienia macicznego.

Przy stosowaniu przezskórnym efekt pierwszego przejścia w wątrobie jest pomijany, dlatego estrogeny stosowane przezskórnym sposobem mogą być mniej podatne na wpływ induktorów enzymatycznych niż hormony podawane doustnie.

Jednoczesne przyjmowanie kwasu askorbinowego i estrogenów może wzmocnić działanie estrogenów, podczas gdy stosowanie fenylobutazonów jednocześnie z estrogenami doustnymi może zmniejszyć ich działanie.

Wpływ HTZ z estrogenami na inne leki

Wykazano, że hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, poprzez indukcję glukuronidacji lamotryginy, znacznie zmniejszają stężenia lamotryginy w osoczu przy jednoczesnym podawaniu, co może wpływać na kontrolę napadów, chociaż możliwa interakcja między terapią zastępczą hormonami a lamotryginą nie została zbadana, zakłada się, że istnieje podobna interakcja, która u kobiet stosujących oba leki może prowadzić do zmniejszenia kontroli napadów.

Przy jednoczesnym stosowaniu estrogenów doustnych z metoprololem lub imipraminą może dojść do wzmocnienia lub przedłużenia działania tych substancji czynnych.

Przy jednoczesnym stosowaniu estrogenów doustnych i paracetamolu, benzodiazepin takich jak lorazepam i temazepam, substancji przeciwzakrzepowych i obniżających poziom cukru we krwi może dojść do osłabienia działania tych leków.

Badania laboratoryjne

Testy tolerancji glukozy, krzepnięcia krwi, metyraponu i funkcji tarczycy mogą być wpływane.

Interakcje farmakodynamiczne

Bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe (DAA) i leki zawierające etynyloestradiol, takie jak KHK

W badaniach klinicznych z zastosowaniem schematu kombinacyjnego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir z lub bez rybawiryny przeciwko HCV, wzrost ALT powyżej 5-krotności górnej granicy normy (ULN) występował znacznie częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak KHK, ponadto wzrosty ALT obserwowano również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woxilaprewirem, które przyjmowały leki zawierające etynyloestradiol, takie jak KHK.

Bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe (DAA) i leki zawierające inne estrogeny niż etynyloestradiol, takie jak estradiol

U kobiet stosujących leki z innymi estrogenami niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, oraz ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir z lub bez rybawiryny, częstość podwyższonych wartości ALT była podobna do tej u osób, które nie otrzymywały żadnych estrogenów, ze względu na ograniczoną liczbę kobiet stosujących te inne estrogeny, należy jednak zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu z następującymi schematami kombinacyjnymi: ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir z lub bez rybawiryny oraz z glekaprewirem/pibrentaswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woxilaprewirem (patrz punkt 4.4).

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Gynokadin Dosiergel nie jest wskazany w ciąży, jeśli podczas leczenia Gynokadin Dosiergel dojdzie do ciąży, leczenie należy natychmiast przerwać, większość obecnie dostępnych badań epidemiologicznych, które są istotne w kontekście niezamierzonej ekspozycji płodu na estrogeny, nie wykazuje działania teratogennego ani fetotoksycznego.

Okres karmienia piersią

Gynokadin Dosiergel nie jest wskazany w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Gynokadin Dosiergel nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia Gynokadin Dosiergel, są wymienione w tabeli 1 – uporządkowane według klas narządów.

Uwaga:

Podczas leczenia Gynokadin Dosiergel bez gestagenów w przypadku przedawkowania mogą wystąpić krwawienia przełomowe, przy łącznym stosowaniu Gynokadin Dosiergel i gestagenu zazwyczaj po okresie leczenia gestagenem występuje krwawienie z odstawienia.

Ryzyko raka piersi

U kobiet, które stosowały terapię skojarzoną estrogenowo-gestagenową przez ponad 5 lat, ryzyko diagnozy raka piersi było zwiększone do 2-krotnie, u użytkowniczek monoterapii estrogenowej wzrost ryzyka jest mniejszy niż u użytkowniczek preparatów skojarzonych estrogenowo-gestagenowych, wysokość ryzyka zależy od czasu stosowania (patrz punkt 4.4).

Przedstawiono oszacowania ryzyka bezwzględnego na podstawie wyników największego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania (badanie WHI) oraz dotychczas największej metaanalizy prospektywnych badań epidemiologicznych: patrz tabele 2, 3 i 4.

Ryzyko raka endometrium

Kobiety po menopauzie z nienaruszoną macicą

Około 5 na 1.000 kobiet z nienaruszoną macicą, które nie stosują HTZ, rozwija raka endometrium, u kobiet z nienaruszoną macicą nie zaleca się stosowania monoterapii estrogenowej, ponieważ zwiększa to ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4), w zależności od czasu trwania monoterapii estrogenowej i dawki estrogenu, zwiększone ryzyko raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wynosiło od 5 do 55 dodatkowych przypadków na 1.000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie gestagenu do monoterapii estrogenowej przez co najmniej 12 dni na cykl może zapobiec temu zwiększonemu ryzyku, w badaniu Million Women Study po 5-letnim stosowaniu skojarzonej HTZ (sekwencyjnie lub ciągle) ryzyko raka endometrium nie było zwiększone (RR 1,0 (95% CI 0,8 – 1,2)).

Ryzyko raka jajnika

Stosowanie leków monoterapii estrogenowej lub skojarzonych leków estrogenowo-gestagenowych do HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem diagnozy raka jajnika (patrz punkt 4.4), z metaanalizy 52 badań epidemiologicznych wynika zwiększone ryzyko raka jajnika u kobiet, które obecnie stosują HTZ, w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały HTZ (RR 1,43; 95% CI 1,31 – 1,56), u kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które stosują HTZ przez 5 lat, występuje około jeden dodatkowy przypadek na 2.000 użytkowniczek, u kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, w ciągu 5-letniego okresu diagnozuje się około 2 przypadki raka jajnika na 2.000 kobiet.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), tj. zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy bądź zatorowości płucnej, jest zwiększone od 1,3 do 3 razy podczas HTZ, a wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku leczenia niż w kolejnych latach leczenia (patrz punkt 4.4), wyniki badań WHI w tym zakresie przedstawiono w tabeli 5.

Ryzyko choroby wieńcowej

U kobiet stosujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową w wieku powyżej 60 lat ryzyko rozwoju choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwienego

Stosowanie monoterapii estrogenowej lub złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej wiąże się z do 1,5-krotnie zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwienego, ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas HTZ, to względne ryzyko jest niezależne od wieku lub czasu stosowania, jednakże ponieważ ryzyko podstawowe silnie zależy od wieku, całkowite ryzyko u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Patrz tabela 6.

W związku z leczeniem estrogenowo-progestagenowym zaobserwowano inne działania niepożądane: – choroby skóry i tkanki podskórnej: rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa; – prawdopodobna demencja u kobiet w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzeń działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzeń działań niepożądanych po dopuszczeniu do obrotu jest bardzo ważne, umożliwia ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka leku, pracownicy służby zdrowia są zobowiązani zgłaszać każde podejrzenie działania niepożądanego do Federalnego Instytutu ds. Leków i Wyrobów Medycznych, Dział Farmakowigilancji, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, strona internetowa: www.bfarm.de.

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy przedawkowania

Napięcie i ból piersi, wydzielina szyjkowa, krwawienia z dróg rodnych, nudności i wymioty mogą być objawami względnego przedawkowania, mogą również wystąpić u dzieci i młodych dziewcząt po przyjęciu wyższych dawek estrogenów, ze względu na bardzo niską toksyczność estradiolu nie oczekuje się dalszych toksycznych efektów.

b) Środki terapeutyczne w przypadku przedawkowania

Wymienione objawy są tylko przejściowe, nie wymagają specyficznego leczenia i mogą być usunięte poprzez zmniejszenie dawki lub przerwanie terapii, nie jest znane specyficzne antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Estrogeny, kod ATC: G03CA03

Substancja czynna, syntetyczny 17 β -estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczna z endogennym estradiolem ludzkim, zastępuje utratę produkcji estrogenów u kobiet w okresie menopauzy i łagodzi związane z tym dolegliwości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po aplikacji na skórę żelu dozującego Gynokadin, estradiol przenika przez skórę bezpośrednio do krwiobiegu, unikając pierwszego przejścia przez wątrobę, co zapobiega znanej z podania doustnego masywnej metabolizacji do estronu.

Przy długotrwałym stosowaniu można przyjąć biodostępność na poziomie od 5 % do 6 %.

Dystrybucja

Przy codziennej aplikacji żelu dozującego Gynokadin, poziom estradiolu w surowicy osiąga równowagę po kilku dniach, której wysokość zależy od dawki, przy aplikacji 1,5 mg estradiolu (odpowiadającej 2,5 g żelu) średni poziom estradiolu wynosił od 60 do 80 pg/ml, dla estronu w stanie równowagi mierzono średnio około 50 pg/ml, co odpowiada stosunkowi estron : estradiol około 1, a tym samym fizjologicznemu zakresowi u płodnych kobiet przed menopauzą, przy

stosowaniu 5 g żelu dozującego Gynokadin (3 mg estradiolu) przy tej samej powierzchni aplikacji jak przy podaniu 2,5 g żelu osiągnane są o około 70 % wyższe wartości poziomów we krwi, absolutne poziomy estronu i estradiolu podczas leczenia 2,5 g żelu dozującego Gynokadin mieszczą się w zakresie średniej do późnej fazy pęcherzykowej cyklu owulacyjnego.

Przy niskodawkowym stosowaniu żelu dozującego Gynokadin (0,75 mg estradiolu, odpowiadającego 1,25 g żelu) w 2 wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach uzyskano medianę stężeń estradiolu wynoszącą 32 i 33,5 pg/ml po 12 tygodniach stosowania, w innym badaniu farmakokinetycznym z udziałem 24 kobiet po menopauzie i stosowaniu 0,75 mg estradiolu, odpowiadającego 1,25 g żelu (1 dawka żelu dozującego Gynokadin), raz dziennie przez łącznie 14 dni określono średnie stężenie w surowicy (cavg) estradiolu wynoszące 28,3 pg/ml i obliczono z tego dziennie dostępną ilość substancji czynnej wynoszącą 35,1 µg estradiolu.

Biotransformacja i eliminacja

Estradiol jest głównie metabolizowany w wątrobie, przy czym oprócz estronu powstaje również estriol, oba wolne lub związane jako glukuronidy bądź siarczan, są mniej aktywne niż estradiol, wydalanie glukuronidów i siarczanów odbywa się głównie przez mocz.

5.3 Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

Ze względu na wyraźne różnice między gatunkami zwierząt doświadczalnych oraz w porównaniu z człowiekiem, wyniki badań na zwierzętach z estrogenami mają ograniczoną wartość predykcyjną dla stosowania u ludzi.

U zwierząt doświadczalnych estradiol lub estradiolwalerat wykazywały już w stosunkowo niskiej dawce efekt embriobójczy, obserwowano wady rozwojowe układu moczowo-płciowego i feminizację płodów męskich.

Z żelem dozującym Gynokadin przeprowadzono badania toksyczności na myszach, szczurach, świnkach morskich i królikach, u królików stosowano dawki przeliczone na 16 – 32 µg/kg estradiolu przez 4 tygodnie i 100 µg/kg przez 5 dni dermalnie, u myszy jednorazowo 800 – 1000 µg/kg, u szczurów 25 – 75 µg/kg przez 3 – 4 tygodnie i u świnek morskich 1,5 – 4 mg/kg wielokrotnie, w tych badaniach nie wystąpiły lokalne nietolerancje, zaobserwowano znaczący wzrost masy macicy z typowymi morfologicznymi zmianami stymulacji estrogenowej.

Na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności przy wielokrotnym podawaniu, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego, dane przedkliniczne nie wskazują na szczególne zagrożenia dla ludzi, poza tymi, które już opisano w innych sekcjach tej charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Lista pozostałych składników

Karbomer 980 NF, etanol 96 %, trolamina, woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata, trwałość po otwarciu: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Dla tego leku nie są wymagane żadne specjalne warunki przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dozownik, OP z 80 g żelu N 1, OP z 240 g żelu (3 × 80 g) N 3.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek lub materiał odpadowy należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. POSIADACZ ZEZWOLENIA

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

8. NUMER ZEZWOLENIA

52958.00.00

9. DATA WYDANIA ZEZWOLENIA/PRZEDŁUŻENIA ZEZWOLENIA

Data wydania zezwolenia: 30 czerwca 2005, data ostatniego przedłużenia zezwolenia: 20 sierpnia 2012.

10. STAN INFORMACJI

Wrzesień 2025.

11. OGRANICZENIE SPRZEDAŻY

Na receptę.

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

Tabela 1

Klasa układu narządów	Sporadycznie ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10.000$)
Choroby układu nerwowego		bóle głowy przypominające migrenę	
Choroby oczu			nietolerancja soczewek kontaktowych (ewentualnie konieczne nowe dopasowanie)

			soczewki kontaktowe)
Choroby naczyń			Pogorszenie lub zapalenie żyłaki; wzrost ciśnienia krwi
choroby przewodu pokarmowego		dolegliwości żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wzdęcia)	
choroby wątroby i dróg żółciowych		choroby pęcherzyka żółciowego	cholestaza; zwiększone ryzyko kamicy żółciowej; zaburzenia czynności wątroby
choroby skóry i tkanki podskórnej	miejscowe podrażnienia skóry (świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka); ostuda		
choroby narządów płciowych i gruczołu piersiowego	napięcie piersi; upławy	mastopatia	
Choroby ogólne i dolegliwości w miejscu podania	zatrzymanie wody pozakomórkowej, obrzęk		
Badania	wzrost masy ciała		

Tabela 2

Największa dotychczas metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych
Szacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5-letnim stosowaniu u kobiet z BMI wynoszącym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zachorowalność na 1.000 kobiet niestosujących HTZ przez okres 5 lat (50 – 54 lata)*	Ryzyko względne	Dodatkowe przypadki na 1.000 HTZ-Użytkowniczek po 5 latach
-----------------------------	---	-----------------	--

HTZ tylko z estrogenem

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

Terapia skojarzona z estrogenem i gestagenem

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

* w odniesieniu do początkowych wskaźników zachorowalności w Anglii w 2015 roku u kobiet z BMI 27 (kg/m²)

Uwaga: Ponieważ podstawowa zachorowalność na raka piersi różni się w zależności od kraju UE, zmienia się również liczba dodatkowych przypadków raka piersi proporcjonalnie.

Tabela 3

Szacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10-letnim stosowaniu u kobiet z BMI 27 (kg/m²)

Wiek na początku HRT (lata)	Zachorowalność na 1.000 Nieużytkowniczek HRT przez okres 5 lat (50 – 59 lat)**	Ryzyko względne	Dodatkowe przypadki na 1.000 użytkowniczek HRT po 10 latach
50	26,6	1,3	7,1

HRT tylko z estrogenem

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

Terapia skojarzona z estrogenem i gestagenem

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

** w odniesieniu do początkowych wskaźników zachorowalności w Anglii w 2015 roku u kobiet z BMI 27 (kg/m²)

Uwaga: Ponieważ podstawowa zachorowalność na raka piersi różni się w zależności od kraju UE, zmienia się również liczba dodatkowych przypadków raka piersi proporcjonalnie.

Tabela 4

Badania US-WHI – dodatkowe ryzyko raka piersi po 5-letnim stosowaniu

Grupa wiekowa (lata)	Zachorowalność na 1 000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Względne ryzyko (95% CI)	Dodatkowe przypadki na 1 000 użytkowniczek HTZ w okresie od 5 lat (95% CI)
50 – 79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) +

Monoterapia estrogenowa (CEE)

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

Estrogen + Gestagen (CEE + MPA)‡

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

+ Badanie WHI u kobiet bez macicy, które nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi.

‡ Przy ograniczeniu analizy do kobiet, które przed badaniem nie stosowały HTZ ryzyko w ciągu pierwszych 5 lat leczenia nie wydawało się zwiększone: Po

5 latach ryzyko było wyższe niż u kobiet nieleczonych.

Tabela 5

Badania WHI – dodatkowe ryzyko VTE po 5-letnim stosowaniu

Grupa wiekowa (lata)	Zapadalność na 1.000 kobiet w grupie placebo przez okres 5 lat	Ryzyko względne (95% CI)	Dodatkowe przypadki na 1.000 użytkowniczek HTZ przez okres 5 lat
Doustna monoterapia estrogenowa***			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Złożona doustna terapia estrogenowo-progestagenowa			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*** Badanie u kobiet bez macicy

Tabela 6

Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego**** po

5-letnim stosowaniu	Częstość występowania na 1.000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat	Ryzyko względne (95% CI)	Dodatkowe przypadki na 1.000 użytkowniczek HTZ przez 5 lat
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

**** Nie rozróżniano udaru niedokrwiennego i krwotocznego.