

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Gynokadin® Gel dozator
0,6 mg/g Gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ COMPONENTĂ

1 g Gel conține 0,62 mg Estradiol-hemihidrat-(corespunzător la 0,6 mg Estradiol).
Alt component cu efect cunoscut
Acest medicament conține 0,5 g alcool (etanol) per doză de 1,25 g Gel.
Lista completă a celorlalte componente vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel
Gel translucid, ușor opalescent.

4. INFORMAȚII CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Pentru tratamentul simptomelor cauzate de scăderea producției de estradiol a ovarelor în timpul și după menopauză sau după ovariectomie (sindrom climacteric),
- pentru tratamentul modificărilor regresive ale organelor urinare și genitale cauzate de deficitul de estrogen.

Utilizarea exclusivă a acestui medicament (fără adăugarea regulată de progestative) pentru tratamentul în menopauză și după aceasta este permisă doar la femeile histerectomizate.

4.2 Dozare și mod de administrare

Dozare

Atât pentru inițierea, cât și pentru continuarea tratamentului simptomelor cauzate de deficitul de estrogen, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă durată posibilă a terapiei (vezi secțiunea 4.4).

De obicei, se aplică 2,5 g Gynokadin gel dozator (corespunzător a 2 unități de dozare) o dată pe zi.

Pacientele care au fost tratate anterior cu estrogeni orali ar trebui să înceapă utilizarea Gynokadin gel dozator la o săptămână după întreruperea comprimatelor sau imediat ce simptomele reapar; pe parcursul terapiei, doza ar trebui ajustată individual.

Tensiunea mamară este considerată un semn al unei doze prea mari, tratamentul ar trebui continuat cu o doză redusă; dacă simptomele nu se ameliorează după câteva săptămâni, doza poate fi crescută (până la 5 g Gynokadin gel dozator, corespunzător a 4 unități de dozare), în funcție de amploarea simptomelor de deficit hormonal, doza ar trebui verificată regulat.

Gynokadin gel dozator ar trebui aplicat de obicei ciclic, urmat de o săptămână fără tratament după 3 săptămâni de aplicare zilnică a gelului; dacă mai există sângerări menstruale, începutul

tratamentului ar trebui să fie aliniat cu ciclul și să înceapă în a 5-a zi după începerea menstruației; dacă nu mai apar sângerări menstruale, terapia poate fi începută oricând.

O aplicare neîntreruptă, non-ciclică a Gynokadin gel dozator poate fi efectuată în cazurile în care semnele de deficit de estrogen apar prea puternic în săptămâna fără tratament; terapia continuă este indicată și la femeile după îndepărtarea chirurgicală a ovarelor.

Utilizarea pe termen lung a Gynokadin gel dozator în menopauză ar trebui completată la femeile cu uter intact prin administrarea regulată suplimentară a unui progestativ conform indicațiilor medicale; administrarea progestativului ar trebui să înceapă în a 10-a zi de utilizare a Gynokadin gel dozator și să continue timp de 12 zile până la începutul săptămânii fără tratament (substituție ciclică); la femeile cu mucoasă uterină intactă, pot apărea sângerări de întrerupere regulate în săptămâna fără terapie după întreruperea Gynokadin gel dozator și a preparatului progestativ; la femeile histerectomizate, adăugarea unui progestativ nu este recomandată, cu excepția cazurilor în care a fost diagnosticată endometrioza (vezi secțiunea 4.4).

Mod de administrare

Pentru dozarea corectă a Gynokadin gel dozator cu distribuitorul de dozare, se recomandă următoarea procedură: La apăsarea capului distribuitorului, gelul iese complet (corespunzător unei unități de dozare); fiecare unitate de dozare conține 1,25 g gel; butonul de presiune trebuie apăsat de mai multe ori, conform dozei dorite; apoi gelul se aplică și se freacă pe zonele corespunzătoare ale pielii cu degetele.

La deschiderea distribuitorului de dozare, este posibil ca prima doză să nu corespundă exact unei unități de dozare; se recomandă aruncarea primei doze.

După extragere, distribuitorul de dozare trebuie închis întotdeauna.

Din distribuitorul de dozare pot fi extrase 64 de doze individuale (corespunzător a 32 de zile de utilizare a dozei normale de 2,5 g gel (2 unități de dozare) zilnic); Gynokadin gel dozator trebuie aplicat pe o suprafață cât mai mare, de preferință pe brațe și umeri, doza normală de 2,5 g gel (2 unități de dozare) ar trebui aplicată pe întregul braț, inclusiv umărul (aproximativ 1500 cm²) și frecată ușor; pentru 5 g gel (4 unități de dozare) ar trebui folosite ambele brațe.

Dacă doza trebuie redusă, se poate aplica 1 unitate de dozare; în caz de creștere a dozei, se pot aplica până la 4 unități de dozare.

După aplicare, mâinile trebuie spălate bine cu apă și săpun.

Gynokadin gel dozator nu trebuie aplicat în zona genitală, pe sâni sau pe mucoase.

Gelul se usucă complet și invizibil pe piele în 2 – 3 minute; îmbrăcămintea ar trebui pusă după uscarea completă.

Pacientele ar trebui informate că copiii nu trebuie să intre în contact cu zona corpului pe care a fost aplicat gelul cu estradiol (vezi secțiunea 4.4).

4.3 Contraindicații

- Cancer de sân existent sau anterior, sau suspiciunea corespunzătoare;
- Tumoră malignă dependentă de estrogen sau suspiciunea corespunzătoare (de exemplu, carcinom endometrial);
- Sângerare genitală neinvestigată;
- Hiperplazie endometrială netratată;
- Afecțiuni tromboembolice venoase anterioare sau existente (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară);
- Afecțiuni trombofile cunoscute (de exemplu, deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină, vezi secțiunea 4.4);
- Afecțiuni tromboembolice arteriale existente sau recent apărute (de exemplu, angină pectorală, infarct miocardic);
- Boală hepatică acută sau boli hepatice anterioare, atâta timp cât valorile relevante ale enzimelor hepatice nu s-au normalizat;
- Porfirie;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați în secțiunea 6.1.

4.4 Avertismente și precauții speciale pentru utilizare

Terapia de substituție hormonală (TSH) ar trebui începută doar pentru tratarea simptomelor postmenopauzale care afectează calitatea vieții, beneficiile și riscurile ar trebui evaluate cu atenție în fiecare caz cel puțin anual, TSH ar trebui continuată doar atât timp cât beneficiile depășesc riscurile.

Există date limitate pentru evaluarea riscurilor unei TSH în cazul menopauzei precoce, totuși, deoarece riscul absolut este mai mic la femeile mai tinere, raportul beneficiu-risc ar putea fi mai favorabil la femeile mai tinere decât la cele mai în vârstă.

Examinare medicală/controale

Înainte de începerea sau reluarea unei TSH, trebuie realizată o anamneză completă personală și familială a pacientei, examinarea fizică (inclusiv abdomenul și sânii) ar trebui să se bazeze pe aceste anamneze, precum și pe contraindicații și avertismente, în timpul tratamentului sunt recomandate controale regulate, care să fie adaptate în funcție de situația individuală de risc a femeii, femeile ar trebui informate despre ce modificări ale sânilor trebuie să raporteze medicului (vezi „Cancer de sân” mai jos), examinările, inclusiv procedurile imagistice adecvate, cum ar fi mamografia, trebuie efectuate conform practicii actuale de prevenție și necesităților clinice ale fiecărei femei.

Situații care necesită monitorizare

Pacientele ar trebui monitorizate atent dacă una dintre următoarele situații sau afecțiuni este prezentă sau a fost prezentă anterior sau s-a agravat în timpul unei sarcini sau al unui tratament hormonal anterior, ar trebui luat în considerare faptul că aceste situații sau afecțiuni pot reapărea sau se pot agrava în timpul terapiei de substituție hormonală cu Gynokadin gel dozator:

- Leiomiom (miom uterin) sau endometrioză;
- Factori de risc pentru tromboembolii (vezi mai jos);
- Factori de risc pentru tumori dependente de estrogen, de exemplu, apariția carcinomului mamar la rude de gradul 1;
- Hipertensiune;

- Boli hepatice (de exemplu, adenom hepatic);
- Diabet zaharat cu sau fără implicarea vaselor;
- Colelitiază;
- Migrenă sau (severe) dureri de cap;
- Lupus eritematos sistemic (LES); – Hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos);
- Epilepsie;
- Astm;
- Otoscleroză.

Motive pentru întreruperea imediată a terapiei

Terapia trebuie întreruptă la apariția unei contraindicații, precum și în următoarele situații:

- Icter sau deteriorarea funcției hepatice;
- Creștere semnificativă a tensiunii arteriale;
- Apariția durerilor de cap de tip migrenă;
- Sarcină.

Hiperplazia și cancerul endometrial

La femeile cu uter intact, riscul de hiperplazie și carcinom endometrial este crescut în cazul monoterapiei cu estrogen pe termen lung, creșterea raportată a riscului de dezvoltare a unui carcinom endometrial la utilizatoarele de monoterapie cu estrogen variază între o creștere de 2 până la 12 ori, comparativ cu femeile fără THS, în funcție de durata utilizării și doza de estrogen (vezi secțiunea 4.8), după încheierea tratamentului riscul poate rămâne crescut pentru cel puțin 10 ani, administrarea suplimentară ciclică a unui progestativ pentru o durată de cel puțin 12 zile pe lună sau pe ciclu de 28 de zile sau tratamentul combinat continuu cu estrogen-progestativ la femeile cu uter intact compensează riscul suplimentar generat de monoterapia cu estrogen.

Sângerările de tip breakthrough și spotting pot apărea în primele luni de tratament, dacă astfel de sângerări apar mai târziu în cursul terapiei sau persistă după încheierea terapiei, cauza trebuie determinată și, dacă este necesar, trebuie efectuată o biopsie a endometrului pentru a exclude o boală malignă a endometrului.

Endometrioză

Stimularea neîngrădită cu estrogen poate duce la o transformare premalignă sau malignă a focarelor reziduale de endometrioză, de aceea ar trebui luată în considerare administrarea unui progestativ suplimentar la terapia de substituție cu estrogen în cazurile în care s-a efectuat o histerectomie din cauza endometriozei și există endometrioză reziduală.

Cancer de sân

Există dovezi pentru un risc crescut de cancer de sân la femeile care primesc o terapie de substituție hormonală (TSH) combinată cu estrogen și progestativ sau o TSH doar cu estrogen, acest risc depinde de durata TSH.

Terapie combinată cu estrogen și progestativ:

În cadrul studiului randomizat, controlat cu placebo, Women's Health Initiative Study (WHI) și al unei metaanalize a studiilor epidemiologice prospective, s-a constatat un risc crescut de cancer de sân la femeile care iau o combinație de estrogen și progestativ ca TSH, acest risc apare după aproximativ 3 (1 – 4) ani (vezi secțiunea 4.8).

TSH doar cu estrogen:

Studiul WHI nu a arătat un risc crescut de cancer de sân la femeile histerectomizate sub monoterapie cu estrogen, studiile observaționale au arătat de obicei un risc ușor crescut de diagnosticare a cancerului de sân, care a fost totuși mai mic decât riscul la utilizatoarele de combinații estrogen-progestativ (vezi secțiunea 4.8).

Rezultatele unei mari metaanalize au arătat că după încheierea tratamentului riscul crescut scade în timp și timpul până la revenirea la riscul de bază corespunzător vârstei depinde de durata utilizării anterioare a TSH, dacă TSH a fost utilizată mai mult de 5 ani, riscul poate persista pe o perioadă de 10 ani sau mai mult.

O TSH, în special un tratament combinat cu estrogeni și progestative, duce la o densitate crescută a sânelui la mamografie, ceea ce poate afecta negativ diagnosticul radiologic al cancerului de sân.

Cancer ovarian

Cancerul ovarian este mult mai rar decât cancerul de sân, datele epidemiologice dintr-o mare metaanaliză sugerează un risc ușor crescut la femeile care utilizează medicamente mono cu estrogen sau medicamente combinate estrogen-progestativ în cadrul unei TSH, care apare în decurs de 5 ani de utilizare și scade în timp după încheierea tratamentului, unele alte studii, inclusiv studiul WHI, sugerează că riscul corespunzător sub utilizarea unei TSH combinate este comparabil sau ușor mai mic (vezi secțiunea 4.8).

Tromboembolism venos

O TSH este asociată cu un risc crescut de 1,3 până la 3 ori pentru tromboembolism venos (TEV), adică pentru tromboze venoase profunde sau embolii pulmonare, în primul an de TSH este mai probabilă apariția unui TEV decât ulterior (vezi secțiunea 4.8).

Pacientele cu trombofilie cunoscută au un risc crescut de TEV, o TSH poate crește acest risc și este, prin urmare, contraindicată la aceste paciente (vezi secțiunea 4.3).

Factorii de risc general acceptați pentru TEV includ utilizarea de estrogeni, vârsta înaintată, intervenții chirurgicale majore, imobilizare prelungită, obezitate semnificativă (IMC > 30 kg/m²), sarcină/lehuție, lupus eritematos sistemic (LES) și cancer, nu există consens asupra rolului posibil al varicelor în TEV, ca la toți pacienții postoperatori, trebuie luate în considerare măsuri preventive pentru prevenirea unui TEV după operație, în cazul unei imobilizări prelungite după o operație planificată, se recomandă suspendarea TSH cu 4 până la 6 săptămâni înainte de intervenție, tratamentul ar trebui reluat doar atunci când femeia este din nou complet mobilizată.

La femeile fără antecedente de TEV, dar cu rude de gradul întâi care au avut TEV la o vârstă tânără, poate fi luată în considerare o testare pentru trombofilie, înainte de aceasta, pacienta ar trebui să fie informată în detaliu despre valoarea limitată a acestui procedeu (se identifică doar o parte din defectele care duc la trombofilie), dacă se constată un defect trombofilic și sunt cunoscute, de asemenea, tromboze la rude sau defectul constatat este sever (de exemplu, deficit de antitrombină, proteină S și/sau proteină C sau o combinație de defecte), o TSH este contraindicată (vezi secțiunea 4.3).

La pacientele aflate sub tratament permanent cu anticoagulante, înainte de utilizarea unei TSH, raportul beneficiu-risc ar trebui evaluat cu atenție.

Dacă se dezvoltă un TEV după începerea TSH, medicamentul trebuie întrerupt, pacientele ar trebui informate că trebuie să contacteze imediat un medic dacă observă simptome posibile de tromboembolie (în special umflarea dureroasă a unui picior, durere bruscă în piept, dificultăți de respirație).

Boală coronariană

Nu există dovezi din studii randomizate, controlate, că o terapie hormonală combinată (HRT) cu estrogen și progestagen sau monoterapia cu estrogen protejează femeile de un infarct miocardic, indiferent dacă au sau nu o boală coronariană.

Terapie combinată cu estrogen și progestagen:

Riscul relativ de boală coronariană este ușor crescut sub o HRT combinată cu estrogen și progestagen, deoarece riscul de bază pentru o boală coronariană depinde în mare măsură de vârstă, numărul de cazuri suplimentare care apar din cauza HRT cu estrogen și progestagen este foarte mic la femeile sănătoase premenopauzale, dar crește odată cu vârsta.

HRT doar cu estrogen:

În studii randomizate, controlate, nu s-au găsit dovezi pentru un risc crescut de boală coronariană la femeile hysterectomizate sub monoterapie cu estrogen.

Accident vascular cerebral ischemic

Tratamentul combinat cu estrogen și progestagen și monoterapia cu estrogen sunt asociate cu un risc crescut de până la 1,5 ori pentru un accident vascular cerebral ischemic, riscul relativ este independent de vârstă și de perioada de timp trecută de la menopauză, totuși, deoarece riscul de bază de a suferi un accident vascular cerebral depinde în mare măsură de vârstă, riscul total de accident vascular cerebral pentru femeile sub HRT crește odată cu vârsta (vezi secțiunea 4.8).

Alte afecțiuni

Estrogenii pot provoca retenție de lichide, de aceea pacientele cu disfuncții cardiace sau renale trebuie monitorizate cu atenție.

Femeile cu hipertrigliceridemie preexistentă trebuie monitorizate îndeaproape în timpul unei terapii de substituție hormonală sau cu estrogen, deoarece în legătură cu terapia cu estrogen s-au raportat cazuri rare de creștere semnificativă a trigliceridelor plasmatiche, ducând la pancreatită.

Estrogenii administrați exogen pot declanșa sau agrava simptomele unui angioedem ereditar și dobândit.

Estrogenii cresc concentrația globulinei care leagă tiroxina (TBG), ceea ce duce la o creștere a hormonului tiroidian circulant total, măsurat prin iodul legat de proteine (PBI), nivelul T4 (coloană sau radioimunoeseu) sau nivelul T3 (radioimunoeseu), absorbția de rășină T3 este redusă, reflectând o creștere a TBG, concentrațiile libere de T4 și T3 nu se modifică, alte proteine de

legare pot fi crescute în ser, cum ar fi globulina care leagă corticoizii (CBG) și globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG), ceea ce duce la o creștere a corticoizilor sau hormonilor sexuali circulanți, concentrațiile hormonale libere sau biologic active rămân neschimbate, alte proteine plasmatică pot fi crescute (angiotensinogen/substrat de renină, alfa-1-antitripsină, ceruloplasmină).

Sub o HRT, abilitățile cognitive nu se îmbunătățesc, există dovezi ale unui risc crescut de demență probabilă la femeile care au început o HRT combinată continuă sau o monoterapie cu estrogen la vârsta de peste 65 de ani.

Creșteri ale ALT

În studiile clinice cu pacienți ale căror infecții cu virusul hepatitei C (HCV) au fost tratate cu regimul combinat Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir și Dasabuvir cu sau fără Ribavirină, o creștere a ALT de peste 5 ori valoarea normală superioară (ULN) a apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum ar fi contraceptivele orale combinate (KHK), de asemenea, au fost observate creșteri ale ALT la femeile tratate cu Glecaprevir/Pibrentasvir sau Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, la femeile care utilizau medicamente cu alte estrogeni decât etinilestradiol, cum ar fi estradiolul, și Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir și Dasabuvir cu sau fără Ribavirină, rata valorilor crescute ale ALT a fost similară cu cea a celor care nu primeau estrogeni, din cauza numărului limitat de femei care utilizau acești alți estrogeni, este totuși necesară prudență la administrarea concomitentă cu următoarele regimuri combinate:

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir și Dasabuvir cu sau fără Ribavirină și cu Glecaprevir/Pibrentasvir sau Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (vezi secțiunea 4.5).

Posibilă transmitere a estradiolului la copii

Gelul de estradiol poate fi transferat accidental de pe regiunea pielii pe care a fost aplicat la copii, după introducerea pe piață au fost raportate la fetele prepubertare dezvoltarea sânilor și mase în sân, la băieții prepubertari pubertate precoce, ginecomastie și mase în sân după o expunere secundară accidentală la estradiol, în majoritatea cazurilor aceste simptome au dispărut după încetarea expunerii la estradiol.

Pacientele trebuie instruite: – să nu permită altor persoane, în special copiilor, să intre în contact cu regiunea de piele expusă și să acopere locul de aplicare cu haine, dacă este necesar, în cazul unui contact, pielea copilului trebuie spălată imediat cu apă și săpun, – să consulte un medic în cazul apariției semnelor și simptomelor (dezvoltarea sânilor sau alte modificări sexuale) la un copil care ar fi putut fi expus accidental la gelul de estradiol.

Alte indicații

Gynokadin gel dozator nu are efect contraceptiv, dacă utilizarea estradiolului este inevitabilă, ar trebui să se efectueze o contracepție non-hormonală.

Acest medicament conține 0,5 g alcool (etanol) per doză de 1,25 g gel, pe pielea deteriorată poate provoca o senzație de arsură, medicamentul este inflamabil până când se usucă complet.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolismul estrogenilor poate fi intensificat prin utilizarea concomitentă a substanțelor care induc enzimele metabolizante ale medicamentelor, în special enzimele citocromului P450, aceste substanțe includ anticonvulsivante (de exemplu, fenobarbital, fenitoină, carbamazepină) și antiinfecțioase (de exemplu, rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz), ritonavir și nelfinavir au, atunci când sunt utilizate concomitent cu hormonii steroizi, proprietăți de inducere a enzimelor, deși sunt cunoscute ca inhibitori puternici ai enzimelor, medicamentele pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot induce metabolismul estrogenilor.

Clinic, un metabolism crescut al estrogenilor poate duce la o reducere a efectului estrogenului și la modificări ale tiparului de sângerare uterină.

În cazul aplicării transdermice, efectul de primă trecere în ficat este evitat, astfel încât estrogenii aplicați transdermic pot fi mai puțin afectați de inductori enzimatici decât hormonii administrați oral.

Administrarea concomitentă de acid ascorbic și estrogeni poate intensifica efectul estrogenilor, în timp ce utilizarea fenilbutazonelor concomitent cu estrogenii orali poate reduce efectul acestora.

Influența unei terapii de substituție hormonală cu estrogeni asupra altor medicamente S-a demonstrat că contraceptivele hormonale care conțin estrogen reduc semnificativ concentrațiile plasmatiche de lamotrigină prin inducerea glucuronidării lamotriginei la administrarea concomitentă, acest lucru poate afecta controlul convulsiilor, deși interacțiunea posibilă între o terapie de substituție hormonală și lamotrigină nu a fost investigată, se presupune că există o interacțiune similară, care poate duce la o reducere a controlului convulsiilor la femeile care utilizează ambele medicamente împreună.

Utilizarea concomitentă a estrogenilor orali cu metoprolol sau imipramină poate duce la intensificarea sau prelungirea efectului acestor substanțe active.

Utilizarea concomitentă a estrogenilor orali și a paracetamolului, benzodiazepinelor precum lorazepam și temazepam, substanțelor anticoagulante și hipoglicemiante poate duce la slăbirea efectului acestor medicamente.

Investigații de laborator

Testele de toleranță la glucoză, coagulare a sângelui, metirapone și funcția tiroidiană pot fi influențate.

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente antivirale cu acțiune directă (DAA) și medicamente care conțin etinilestradiol, cum ar fi contraceptivele hormonale combinate (KHK)

În studiile clinice cu regimul combinat Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir și Dasabuvir cu sau fără Ribavirină împotriva HCV, o creștere a ALT de peste 5 ori valoarea normală superioară (ULN) a apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum ar fi KHK, în plus, creșteri ale ALT au fost observate și la pacienții tratați cu Glecaprevir/Pibrentasvir sau Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, la femeile care luau medicamente care conțin etinilestradiol, cum ar fi KHK.

Medicamente antivirale cu acțiune directă (DAA) și medicamente care conțin alte estrogeni decât etinilestradiol, cum ar fi estradiolul

La femeile care utilizau medicamente cu alți estrogeni decât etinilestradiol, cum ar fi estradiolul, și Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir și Dasabuvir cu sau fără Ribavirină, rata valorilor crescute ale ALT a fost similară cu cea a celor care nu primeau estrogeni, totuși, din cauza numărului limitat de femei care utilizau acești alți estrogeni, este necesară prudență la administrarea concomitentă cu următoarele regimuri combinate: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir și Dasabuvir cu sau fără Ribavirină și cu Glecaprevir/Pibrentasvir sau Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (vezi secțiunea 4.4).

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Sarcină

Gynokadin gel dozator nu este indicat în timpul sarcinii, dacă în timpul tratamentului cu Gynokadin gel dozator apare sarcina, tratamentul trebuie întrerupt imediat, majoritatea studiilor epidemiologice disponibile în prezent, care sunt relevante pentru o expunere neintenționată a fătului la estrogeni, nu arată efecte teratogene sau fetotoxice.

Perioada de alăptare

Gynokadin gel dozator nu este indicat în perioada de alăptare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gynokadin gel dozator nu are influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Gynokadin gel dozator sunt enumerate în Tabelul 1 – ordonate după clase de organe.

Notă:

În tratamentul cu Gynokadin gel dozator fără gestagene, supradozajul poate duce la sângerări de întrerupere, în cazul utilizării combinate a Gynokadin gel dozator și a unui gestagen, apare de obicei o sângerare de retragere după perioada de tratament cu gestagen.

Risc de cancer mamar

La femeile care au urmat o terapie combinată estrogen-gestagen timp de mai mult de 5 ani, riscul de diagnosticare a cancerului mamar a fost de până la 2 ori mai mare, la utilizatoarele unei monoterapii cu estrogen, creșterea riscului este mai mică decât la utilizatoarele de preparate combinate estrogen-gestagen, nivelul riscului depinde de durata utilizării (vezi secțiunea 4.4).

Sunt prezentate estimări ale riscului absolut bazate pe rezultatele celui mai mare studiu randomizat, controlat cu placebo (studiul WHI) și ale celei mai mari metaanalize de studii epidemiologice prospective de până acum: Vezi Tabelele 2, 3 și 4.

Risc de cancer endometrial

Femei postmenopauzale cu uter intact

Aproximativ 5 din 1.000 de femei cu uter intact, care nu utilizează THS, dezvoltă un cancer endometrial, la femeile cu uter intact nu se recomandă utilizarea unei monoterapii cu estrogen,

deoarece aceasta crește riscul de cancer endometrial (vezi secțiunea 4.4), în funcție de durata monoterapiei cu estrogen și de doza de estrogen, riscul crescut de cancer endometrial în studiile epidemiologice a fost de 5 până la 55 de cazuri suplimentare diagnosticate la 1.000 de femei cu vârste între 50 și 65 de ani. Prin adăugarea unui gestagen la monoterapia cu estrogen pentru cel puțin 12 zile pe ciclu, acest risc crescut poate fi evitat, în studiul Million Women, după 5 ani de utilizare a unei THS combinate (secvențială sau continuă), riscul de cancer endometrial nu a fost crescut (RR 1,0 (95% CI 0,8 – 1,2)).

Prin adăugarea unui progestativ la monoterapia cu estrogen pentru cel puțin 12 zile pe ciclu, acest risc crescut poate fi evitat, în studiul Million Women Study, după 5 ani de utilizare a unei terapii hormonale combinate (secvențială sau continuă), riscul de carcinom endometrial nu a fost crescut (RR 1,0 (95 %-CI 0,8 – 1,2)).

Risc de cancer ovarian

Utilizarea medicamentelor cu estrogen în monoterapie sau a medicamentelor combinate estrogen-progestativ pentru TRH este asociată cu un risc ușor crescut de diagnosticare a unui carcinom ovarian (vezi secțiunea 4.4), dintr-o metaanaliză a 52 de studii epidemiologice reiese un risc crescut de carcinom ovarian pentru femeile care utilizează în prezent TRH, comparativ cu femeile care nu au utilizat niciodată TRH (RR 1,43; 95% CI 1,31 – 1,56), la femeile cu vârsta între 50 și 54 de ani, care utilizează TRH timp de 5 ani, apare aproximativ un caz suplimentar la 2.000 de utilizatoare, la femeile cu vârsta între 50 și 54 de ani, care nu utilizează TRH, sunt diagnosticate aproximativ 2 cazuri de carcinom ovarian la 2.000 de femei pe o perioadă de 5 ani.

Risc de tromboembolism venos

Riscul de apariție a unui tromboembolism venos (TEV), adică o tromboză a venelor profunde ale picioarelor sau pelvisului sau o embolie pulmonară, este crescut de 1,3 până la 3 ori în cazul unei TRH, apariția unui astfel de eveniment este mai probabilă în primul an de tratament decât în anii următori ai tratamentului (vezi secțiunea 4.4), rezultatele relevante ale studiilor WHI sunt prezentate în tabelul 5.

Risc de boală coronariană

La utilizatoarele unei TRH combinate estrogen-gestagen cu vârsta de peste 60 de ani, riscul de dezvoltare a unei boli coronariene este ușor crescut (vezi secțiunea 4.4).

Risc de accident vascular cerebral ischemic

Utilizarea unei monoterapii cu estrogen sau a unei terapii combinate estrogen-gestagen este asociată cu un risc crescut de până la 1,5 ori pentru un accident vascular cerebral ischemic, riscul pentru un accident vascular cerebral hemoragic nu este crescut sub o TRH, acest risc relativ este independent de vârstă sau de durata utilizării, deoarece riscul de bază depinde puternic de vârstă, riscul total crește la femeile sub o TRH odată cu înaintarea în vârstă (vezi secțiunea 4.4).

Vezi tabelul 6.

În legătură cu un tratament estrogen-gestagen au fost observate alte reacții adverse: – Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat: eritem multiform, eritem nodos, purpură vasculară; – demență probabilă la femeile cu vârsta de peste 65 de ani (vezi secțiunea 4.4).

Raportarea suspiciunii de reacții adverse

Raportarea suspiciunii de reacții adverse după autorizare este de mare importanță, permite o monitorizare continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentului, profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice caz suspect de reacție adversă la Institutul Federal pentru Medicamente și Dispozitive Medicale, Departamentul de Farmacovigilență, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de.

4.9 Supradozaj

a) Simptomele unui supradozaj

Tensiune și durere la nivelul sânilor, leucoree cervicală, sângerări genitale, greață și vărsături pot fi semne ale unui supradozaj relativ, pot apărea și la copii și tineri după administrarea unor doze mai mari de estrogeni, din cauza toxicității foarte scăzute a estradiolului nu sunt de așteptat efecte toxice suplimentare.

b) Măsuri terapeutice în caz de supradozaj

Simptomele menționate sunt doar temporare, nu necesită tratament specific și pot fi eliminate prin reducerea dozei sau întreruperea terapiei, un antidot specific nu este cunoscut.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Estrogeni, Cod ATC: G03CA03

Substanța activă, 17β-estradiol sintetic, este chimic și biologic identică cu estradiolul uman natural, înlocuiește pierderea producției de estrogen la femeile aflate la menopauză și reduce simptomele asociate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După aplicarea dermică a gelului dozator Gynokadin, estradiolul ajunge prin difuzie transdermică direct în fluxul sanguin, evitând astfel prima trecere hepatică și, prin urmare, nu are loc metabolizarea masivă în estronă cunoscută în cazul administrării orale.

În cazul medicației continue, se poate presupune o biodisponibilitate între 5 % și 6 %.

Distribuție

La aplicarea zilnică a gelului dozator Gynokadin, nivelul seric de estradiol atinge un echilibru după câteva zile, a cărui înălțime depinde de doză; la aplicarea a 1,5 mg estradiol (corespunzător la 2,5 g gel), nivelul mediu de estradiol era în intervalul de 60 – 80 pg/ml, pentru estronă s-au măsurat în starea de echilibru în medie aproximativ 50 pg/ml, ceea ce corespunde unui raport estronă : estradiol de aproximativ 1 și, astfel, domeniului fiziologic la femeile fertile înainte de menopauză; la aplicarea a 5 g gel dozator Gynokadin (3 mg estradiol) se ating valori ale nivelului sanguin cu aproximativ 70 % mai mari, la aceeași suprafață de aplicare ca la administrarea a 2,5 g gel, nivelurile absolute de estronă și estradiol în timpul tratamentului cu 2,5 g gel dozator Gynokadin se situează în intervalul fazei foliculare medii până la târziu a unui ciclu ovulator.

În cazul utilizării cu doză redusă a gelului dozator Gynokadin (0,75 mg estradiol, corespunzător la 1,25 g gel) au rezultat în 2 studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, concentrații mediane de

estradiol de 32 respectiv 33,5 pg/ml după 12 săptămâni de utilizare; într-un alt studiu farmacocinetic cu 24 de femei postmenopauzale și utilizarea a 0,75 mg estradiol, corespunzător la 1,25 g gel (1 doză de gel dozator Gynokadin), o dată pe zi timp de 14 zile, s-a determinat o concentrație serică medie (cavg) de estradiol de 28,3 pg/ml și s-a calculat o cantitate zilnică disponibilă de substanță activă sistemică de 35,1 μg estradiol.

Biotransformare și eliminare

Estradiolul este metabolizat predominant în ficat, formându-se, pe lângă estronă, și estriol, ambele libere sau legate ca glucuronide sau sulfați, acestea fiind mai puțin active decât estradiolul; excreția glucuronidelor și sulfaților are loc în mare parte prin urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datorită diferențelor pronunțate între speciile de animale de laborator și în raport cu omul, rezultatele studiilor experimentale pe animale cu estrogeni au o valoare predictivă limitată pentru utilizarea la om.

La animalele de laborator, estradiolul sau estradiolvaleratul au arătat deja un efect embriocid la doze relativ mici; au fost observate malformații ale tractului urogenital și feminizarea fetușilor masculi.

Cu gelul dozator Gynokadin au fost efectuate studii de toxicitate pe șoareci, șobolani, cobai și iepuri; la iepuri au fost aplicate doze echivalente de 16 – 32 μg/kg estradiol timp de 4 săptămâni și 100 μg/kg timp de 5 zile dermic, la șoareci o singură dată 800 – 1000 μg/kg, la șobolani 25 – 75 μg/kg timp de 3 – 4 săptămâni și la cobai 1,5 – 4 mg/kg de mai multe ori; în aceste experimente nu au apărut intoleranțe locale, dar s-a observat o creștere semnificativă a greutateii uterului cu modificările morfologice tipice ale stimulării estrogenice.

Pe baza studiilor convenționale de toxicitate la administrare repetată, genotoxicitate și potențial cancerigen, datele preclinice nu indică riscuri speciale pentru om, altele decât cele deja descrise în alte secțiuni ale acestui rezumat al caracteristicilor produsului.

6. INFORMAȚII FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbomer 980 NF, etanol 96 %, trolamină, apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Durata de valabilitate

3 ani, valabilitate după deschidere: 3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pentru acest medicament nu sunt necesare condiții speciale de depozitare.

6.5 Tipul și conținutul recipientului

Dozator, OP cu 80 g gel N 1, OP cu 240 g gel (3 × 80 g) N 3.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Medicamentul neutilizat sau materialul rezidual trebuie eliminat conform cerințelor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

52958.00.00

9. DATA ACORDĂRII AUTORIZAȚIEI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data acordării autorizației: 30 iunie 2005, Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 august 2012.

10. DATA INFORMAȚIILOR

Septembrie 2025.

11. LIMITAREA VÂNZĂRILOR

Pe bază de prescripție medicală.

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

Tabelul 1

Clasa sistemului de organe	Ocazional ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Rar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Foarte rar ($< 1/10.000$)
Afectiuni ale sistemului nervos		dureri de cap de tip migrenă	
Afectiuni oculare			intoleranță la lentile de contact (dacă este necesar, ajustarea lentilelor de contact este necesară)
Afectiuni vasculare			Înrăutățire sau inflamație dilatarea varicelor; creșterea tensiunii arteriale
afecțiuni ale tractului gastrointestinal		tulburări gastrointestinale (de exemplu, greață, flatulență)	
afecțiuni hepatice		afecțiuni ale	colestază;

și biliare		vezicii biliare	risc crescut de colelitiază; disfuncții hepatice
afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat	iritări locale ale pielii (mâncărime, înroșirea pielii, erupții cutanate); cloasmă		
afecțiuni ale organelor genitale și ale glandei mamare	tensiune mamară; leucoree	mastopatie	
Boli generale și reclamații la locul administrării	retenție de apă extracelulară, formare de edem		
Investigații	creștere în greutate		

Tabelul 2

Cea mai mare metaanaliză de până acum a studiilor epidemiologice prospective
Risc suplimentar estimat de cancer de sân după 5 ani de utilizare la femeile cu un IMC de 27 (kg/m²)

Vârsta la începutul TRH (ani)	Incidență la 1.000 neutilizatoare de TRH pe o perioadă de 5 ani (50 – 54 ani)*	Risc relativ	Cazuri suplimentare la 1.000 TRH-Utilizatoare după 5 ani
TRH doar cu estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Terapie combinată cu estrogen și progestogen			
50	13,3	1,6	8,0

* raportat la ratele de incidență de bază în Anglia în anul 2015 la femeile cu un IMC de 27 (kg/m²)

Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului de sân variază în funcție de țara UE, numărul cazurilor suplimentare de cancer de sân se modifică proporțional.

Tabelul 3

Risc suplimentar estimat de cancer de sân după 10 ani de utilizare la femei cu un IMC de 27 (kg/m²)

Vârsta la începutul HRT (ani)	Incidență la 1.000 Non-utilizatoare a unei HRT pe o perioadă de 5 ani (50 – 59 ani)**	Risc relativ	Cazuri suplimentare la 1.000 de utilizatoare de HRT

			după 10 ani
HRT doar cu estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Terapie combinată cu estrogen și gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

** raportat la ratele inițiale de incidență în Anglia în anul 2015 la femeile cu un IMC de 27 (kg/m²)

Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului de sân variază în funcție de țara UE, se modifică și numărul cazurilor suplimentare de cancer de sân proporțional.

Tabelul 4

Studii US-WHI – risc suplimentar de cancer de sân după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidență la 1.000 de femei în brațul placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ (95% CI)	Cazuri suplimentare la 1.000 de utilizatoare de Terapie de Substituție Hormonală (TSH) pe o perioadă de 5 ani (95 %-IC)
Monoterapie cu estrogen (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)

+ Studiul WHI la femeii fără uter, care nu a arătat un risc crescut de cancer de sân.

‡ La limitarea evaluării la femeile care nu au utilizat HRT înainte de studiu

nu a apărut un risc crescut în primii 5 ani de tratament: După

5 ani, riscul a fost mai mare decât la femeile netratate.

Tabelul 5

Studii WHI – risc suplimentar de TEV după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidență la 1.000 de femei în brațul placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ (95% CI)	Cazuri suplimentare la 1.000 de utilizatoare de THS pe o perioadă de 5 ani
Monoterapie orală cu estrogen***			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

Terapie combinată orală cu estrogen-progestogen

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

*** Studiu la femei fără uter

Tabel 6

Studii WHI combinate – risc suplimentar de accident vascular cerebral ischemic**** după

5 ani de utilizare	Incidență la 1.000 de femei în brațul placebo pe parcursul a 5 ani	Risc relativ (95 % CI)	Cazuri suplimentare la 1.000 de utilizatoare de Terapie de Substituție Hormonală (TSH) pe parcursul a 5 ani
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

**** Nu s-a făcut distincție între accident vascular cerebral ischemic și hemoragic.