

1. NAMN PÅ LÄKEMEDLET

Gynokadin® Dosgel
0,6 mg/g Gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g Gel innehåller 0,62 mg Estradiol-Hemihydrat (motsvarande 0,6 mg Estradiol).
Annat hjälpämne med känd effekt
Detta läkemedel innehåller 0,5 g alkohol (etanol) per dos av 1,25 g Gel.
Fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel
Genomskinligt, lätt opaliserande gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Indikationer

- För behandling av besvär vid minskad estradiolproduktion i äggstockarna under och efter klimakteriet eller efter ooforektomi (klimakteriskt syndrom),
- för behandling av tillbakabildningssymtom i urin- och könsorganen orsakade av östrogenbrist.

Den ensamma användningen av detta läkemedel (utan regelbunden tillägg av gestagener) för behandling under och efter klimakteriet bör dock endast ske hos hysterektomerade kvinnor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Både för inledande och fortsatt behandling av östrogenbristsymtom ska den lägsta effektiva dosen användas under kortast möjliga behandlingstid (se avsnitt 4.4).

Vanligtvis appliceras 2,5 g Gynokadin doseringsgel (motsvarande 2 doseringsenheter) en gång dagligen.

Patienter som tidigare behandlats med orala östrogener bör börja med Gynokadin doseringsgel en vecka efter att tablettorna har avbrutits eller så snart symtomen återkommer, doseringen bör sedan anpassas individuellt under behandlingens gång.

Bröstspänningar anses vara ett tecken på för hög dos, behandlingen bör då fortsätta med en reducerad dos, om symtomen däremot inte förbättras efter några veckor kan dosen ökas (upp till 5 g Gynokadin doseringsgel, motsvarande 4 doseringsenheter), beroende på omfattningen av hormonbristsymtomen bör doseringen regelbundet ses över.

Gynokadin doseringsgel bör vanligtvis användas cykliskt, efter 3 veckors daglig användning av gelen följer en behandlingsfri vecka, om menstruationer fortfarande förekommer bör

behandlingsstarten anpassas till cykeln och börja på den 5:e dagen efter menstruationens början, om inga menstruationer längre förekommer kan behandlingen påbörjas när som helst.

En oavbruten icke-cyklisk användning av Gynokadin doseringsgel kan ske i de fall där tecken på östrogenbrist är för starka under den behandlingsfria veckan, kontinuerlig behandling är också indicerad för kvinnor efter kirurgiskt avlägsnande av äggstockarna.

Långtidsanvändning av Gynokadin doseringsgel under klimakteriet bör hos kvinnor med intakt livmoder kompletteras med en regelbunden tilläggsdos av gestagen enligt läkarens anvisningar, intaget av gestagen bör börja på den 10:e dagen av användningen av Gynokadin doseringsgel och fortsätta i 12 dagar fram till början av den behandlingsfria veckan (cyklisk substitution), vid intakt livmodersslemhinna kan det under den behandlingsfria veckan efter avbrott av Gynokadin doseringsgel och gestagenpreparatet uppstå regelbundna avbrottsblödningar, hos hysterektomerade kvinnor rekommenderas inte tillägg av gestagen, utom i fall där endometriosis har diagnostiserats (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

För korrekt dosering av Gynokadin doseringsgel med doseringspumpen rekommenderas följande procedur: När doseringshuvudet trycks ner kommer gelsträngen helt ut (motsvarar 1 doseringsenhet), varje doseringsenhet innehåller 1,25 g gel, tryckknappen ska tryckas ner flera gånger beroende på önskad dosering, därefter appliceras gelen med fingrarna på de relevanta hudområdena och gnids in.

Vid öppnandet av doseringspumpen kan det hända att den första dosen inte exakt motsvarar en doseringsenhet, det rekommenderas därför att kassera den första dosen.

Efter uttag ska doseringspumpen alltid stängas.

Från doseringspumpen kan 64 enskilda doser tas ut (motsvarande 32 dagar vid användning av normaldosen 2,5 g gel (2 doseringsenheter) dagligen), Gynokadin doseringsgel ska appliceras på en så stor yta som möjligt, helst på armar och axlar, normaldosen 2,5 g gel (2 doseringsenheter) bör appliceras på hela armen inklusive axeln (ca 1500 cm²) och gnidas in lätt, för 5 g gel (4 doseringsenheter) bör båda armarna användas.

Om dosen ska minskas kan 1 doseringsenhet användas, vid dosökning kan upp till 4 doseringsenheter användas.

Efter applicering måste händerna tvättas noggrant med vatten och tvål.

Gynokadin doseringsgel bör inte appliceras i genitalområdet, på bröstet eller slemhinnor.

Gelen torkar helt och osynligt på huden inom 2–3 minuter, kläder bör inte tas på förrän efter att gelen har torkat.

Patienterna bör informeras om att barn inte bör komma i kontakt med det hudområde där estradiol-gelen har applicerats (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Befintlig eller tidigare bröstcancer eller misstanke om sådan;
- östrogenberoende malign tumör eller misstanke om sådan (t.ex. endometriecancer);
- oklara blödningar i underlivet;
- obehandlad endometriehyperplasi;
- tidigare eller befintliga venösa tromboemboliska sjukdomar (djup ventrombos, lungemboli);
- kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C-, protein S- eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4);
- befintliga eller nyligen inträffade arteriella tromboemboliska sjukdomar (t.ex. angina pectoris, hjärtinfarkt);
- akut leversjukdom eller tidigare leversjukdomar, så länge de relevanta leverenzymvärdena inte har normaliserats;
- porfyri;
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av de övriga innehållsämnen som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning

Hormonbehandling (HRT) bör endast inledas för behandling av sådana postmenopausala besvär som påverkar livskvaliteten, nyttan och riskerna bör noggrant vägas mot varandra minst årligen i varje enskilt fall, en HRT bör endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Det finns endast begränsade data för att bedöma riskerna med HRT vid för tidig menopaus, men eftersom den absoluta risken är lägre hos yngre kvinnor kan nytta-riskförhållandet vara mer gynnsamt hos yngre kvinnor än hos äldre.

Medicinsk undersökning/kontrollundersökningar

Innan en HRT påbörjas eller återupptas bör en fullständig egen- och familjeanamnes tas av patienten, den fysiska undersökningen (inklusive buk och bröst) bör baseras på dessa anamneser samt kontraindikationer och varningar, under behandlingen rekommenderas regelbundna kontrollundersökningar som anpassas i frekvens och typ efter kvinnans individuella risksituation, kvinnorna bör informeras om vilka förändringar i bröstet de ska rapportera till läkaren (se "Bröstcancer" nedan), undersökningarna, inklusive lämpliga bilddiagnostiska metoder som mammografi, ska utföras enligt nuvarande praxis för förebyggande vård och de kliniska behoven hos den enskilda kvinnan.

Situationer som kräver övervakning

Patienterna bör övervakas noggrant om någon av följande situationer eller sjukdomar föreligger eller har förelegat tidigare eller försämrats under en graviditet eller en tidigare hormonbehandling, det bör beaktas att dessa situationer eller sjukdomar kan återkomma eller förvärras under hormonbehandling med Gynokadin doseringsgel:

- Leiomyom (uterusmyom) eller endometriosis;
- Riskfaktorer för tromboembolier (se nedan);
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. förekomst av bröstcancer hos släktingar i första graden;
- Hypertoni;
- Leversjukdomar (t.ex. leveradenom);
- Diabetes mellitus med eller utan kärlpåverkan;
- Kolelitiatis;

- Migrän eller (svår) huvudvärk;
- Systemisk lupus erythematosus (SLE); – Endometriehyperplasi i anamnesen (se nedan);
- Epilepsi;
- Astma;
- Otoskleros.

Anledningar till omedelbart avbrytande av terapi

Terapi ska avbrytas vid uppkomst av en kontraindikation samt i följande situationer:

- Gulsot eller försämring av leverfunktionen;
- Betydande ökning av blodtrycket;
- Uppkomst av migränliknande huvudvärk;
- Graviditet.

Endometriehyperplasi och -cancer

Hos kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och -karcinom ökad vid långvarig östrogenmonoterapi, den rapporterade ökningen av risken för utveckling av endometriekarcinom hos användare av östrogenmonoterapi varierar mellan en 2-faldig till en 12-faldig ökning, jämfört med kvinnor utan HRT, beroende på behandlingens längd och östrogendosens storlek (se avsnitt 4.8), efter avslutad behandling kan risken förbli ökad i minst 10 år, den ytterligare cykliska tillförseln av ett gestagen under minst 12 dagar per månad eller per 28-dagarscykel eller den kontinuerliga kombinerade östrogen-gestagenbehandlingen av kvinnor med intakt livmoder kompenserar för den ytterligare risken som östrogenmonoterapi medför.

Genombrotts- och småblödningar kan uppstå under de första månaderna av behandlingen, om sådana blödningar uppträder senare under behandlingen eller kvarstår efter avslutad behandling, måste orsaken fastställas och eventuellt en biopsi av endometriet utföras för att utesluta en malign sjukdom i endometriet.

Endometrios

Ohindrad östrogenstimulering kan leda till en premalign eller malign transformation av kvarvarande endometriosfoci, därför bör man överväga att ge ett gestagen som tillägg till östrogensubstitutionsterapi i de fall där en hysterektomi har utförts på grund av endometrios och där kvarvarande endometrios föreligger.

Bröstcancer

Det finns bevis för en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som får en kombinerad HRT med östrogen och gestagen eller en HRT endast med östrogen, denna risk beror på HRT:ns varaktighet.

Kombinerad terapi med östrogen och gestagen:

Inom ramen för den randomiserade, placebokontrollerade studien Women's Health Initiative Study (WHI) och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier konstaterades en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som tar en kombination av östrogen och gestagen som HRT, denna risk uppträder efter cirka 3 (1 – 4) år (se avsnitt 4.8).

HRT endast med östrogen:

WHI-studien visade ingen ökad risk för bröstcancer hos hysterektomerade kvinnor under en östrogenmonoterapi, observationsstudier har oftast visat en något ökad risk för en bröstcancerdiagnos, men den var lägre än risken hos användare av östrogen-gestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultaten av en stor metaanalys har visat att efter avslutad behandling minskar den ökade risken över tid och tiden tills återgång till den åldersrelaterade grundrisken beror på varaktigheten av den tidigare användningen av HRT, om HRT har använts i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller längre.

En HRT, särskilt en kombinerad behandling med östrogener och gestagener, leder till en ökad brösttätthet vid mammografi, vilket kan påverka den radiologiska bröstcancerdiagnostiken negativt.

Ovarialcancer

Ovarialcancer är mycket sällsyntare än bröstcancer, epidemiologiska fynd från en stor metaanalys tyder på en något ökad risk hos kvinnor som använder östrogenmonopreparat eller kombinerade östrogen-gestagenpreparat inom ramen för en HRT, som visar sig inom 5 års användning och minskar över tid efter avslutad behandling, några ytterligare studier, inklusive WHI-studien, antyder att den motsvarande risken vid användning av en kombinerad HRT är jämförbar eller något lägre (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolism

En HRT är förknippad med en 1,3- till 3-faldigt ökad risk för venösa tromboembolier (VTE), dvs. för djup ventrombos eller lungemboli, under det första året av en HRT är förekomsten av en VTE mer sannolik än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med känd trombofili har en ökad VTE-risk, en HRT kan öka denna risk och är därför kontraindicerad hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

De allmänt erkända VTE-riskfaktorerna inkluderar användning av östrogener, högre ålder, större operationer, längre immobilisering, betydande övervikt (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartum, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer, det finns ingen konsensus om den möjliga rollen av varicer vid VTE, som med alla postoperativa patienter måste förebyggande åtgärder för att förhindra en VTE efter operation övervägas, vid längre immobilisering efter en planerad operation rekommenderas att avbryta HRT 4 till 6 veckor före ingreppet, behandlingen bör återupptas först när kvinnan är helt mobiliserad igen.

Hos kvinnor utan VTE i anamnesen, men med förstagrads släktingar som drabbats av VTE i ung ålder, kan en trombofiliscreening övervägas, innan dess bör patienten noggrant informeras om den begränsade betydelsen av denna procedur (endast en del av defekterna som leder till trombofili identifieras), om en trombofil defekt upptäcks och tromboser dessutom är kända hos släktingar eller om den upptäckta defekten är allvarlig (t.ex. antitrombin-, protein-S- och/eller protein-C-brist eller en kombination av defekter), är en HRT kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Hos patienter under en permanent behandling med antikoagulantia bör nytta-riskförhållandet noggrant övervägas innan en HRT påbörjas.

Om en VTE utvecklas efter påbörjad HRT måste läkemedlet avbrytas, patienterna bör informeras om att de omedelbart måste kontakta en läkare om de märker möjliga symtom på en tromboemboli (särskilt smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, andnöd).

Kranskärslsjukdom

Det finns inga bevis från randomiserade, kontrollerade studier att en kombinerad HRT med östrogen och gestagen eller östrogenmonoterapi skyddar kvinnor mot hjärtinfarkt, oavsett om de har kranskärslsjukdom eller inte.

Kombinerad behandling med östrogen och gestagen:

Den relativa risken för kranskärslsjukdom är något ökad under en kombinerad HRT med östrogen och gestagen, eftersom den initiala risken för kranskärslsjukdom är starkt åldersberoende, är antalet ytterligare fall som kan tillskrivas HRT med östrogen och gestagen mycket lågt hos premenopausala friska kvinnor, men antalet ökar med stigande ålder.

HRT endast med östrogen:

I randomiserade, kontrollerade studier har inga bevis för en ökad risk för kranskärslsjukdom hos hysterektomerade kvinnor under östrogenmonoterapi hittats.

Ischemisk stroke

Den kombinerade behandlingen med östrogen och gestagen och östrogenmonoterapi är förknippad med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke, den relativa risken är oberoende av ålder och tiden som gått sedan menopaus, men eftersom den grundläggande risken för stroke är starkt åldersberoende, ökar den totala risken för stroke för kvinnor under HRT med stigande ålder (se avsnitt 4.8).

Övriga sjukdomar

Östrogener kan orsaka vätskeretention, därför måste patienter med hjärt- eller njurfunktionsstörningar övervakas noggrant.

Kvinnor med befintlig hypertriglyceridemi måste övervakas noggrant under östrogen- eller hormonersättningsterapi, eftersom sällsynta fall av kraftig triglyceridökning i plasma med efterföljande pankreatit har rapporterats i samband med östrogenterapi under sådana omständigheter.

Exogent administrerade östrogener kan utlösa eller förvärra symtom på hereditärt och förvärvat angioödem.

Östrogener ökar koncentrationen av tyroxinbindande globulin (TBG), vilket leder till en ökning av det totala cirkulerande sköldkörtelhormonet, vilket mäts med proteinbundet jod (PBI), T4-nivå (kolonn- eller radioimmunoassay) eller T3-nivå (radioimmunoassay), T3-hartsupptaget är minskat, vilket återspeglar en TBG-ökning, de fria T4- och T3-koncentrationerna förändras inte, andra bindande proteiner kan vara förhöjda i serum, såsom kortikoidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till en ökning av cirkulerande kortikosteroider respektive könshormoner, fria eller biologiskt aktiva hormonnivåer förblir oförändrade, andra

plasmaproteiner kan vara förhöjda (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Under en HRT förbättras inte de kognitiva förmågorna, det finns bevis på en ökad risk för sannolik demens hos kvinnor som vid början av en kontinuerlig kombinerad HRT eller en östrogenmonoterapi var äldre än 65 år.

ALT-förhöjningar

I kliniska studier med patienter vars hepatit C-virusinfektioner (HCV) behandlades med kombinationsregimen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir och Dasabuvir med eller utan Ribavirin, inträffade en ökning av ALT med mer än 5 gånger det övre normalvärdet (ULN) signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiolhaltiga läkemedel som t.ex. KHK, dessutom observerades även ALT-förhöjningar hos patienter som behandlades med Glecaprevir/Pibrentasvir eller Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir hos kvinnor som använde etinylestradiolhaltiga läkemedel som KHK, hos kvinnor som använde läkemedel med andra östrogener än etinylestradiol, som t.ex. estradiol, och Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir och Dasabuvir med eller utan Ribavirin, var frekvensen av förhöjda ALT-värden liknande som hos dem som inte fick några östrogener, på grund av det begränsade antalet kvinnor som använde dessa andra östrogener, bör dock försiktighet iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsregimer: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir och Dasabuvir med eller utan Ribavirin och med Glecaprevir/Pibrentasvir eller Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

Möjlig överföring av estradiol till barn

Estradiolgel kan oavsiktligt överföras från det hudområde där det applicerats till barn, efter marknadsintroduktion har bröstutveckling och knölar i bröstet hos prepubertala flickor, tidig pubertet, gynekomasti och knölar i bröstet hos prepubertala pojkar rapporterats efter oavsiktlig sekundär exponering för estradiol, i de flesta fall försvann dessa symtom efter att exponeringen för estradiol upphörde.

Patienterna bör instrueras att: – inte tillåta andra personer, särskilt barn, att komma i kontakt med det exponerade hudområdet och vid behov täcka applikationsstället med kläder, vid kontakt bör barnets hud omedelbart tvättas med vatten och tvål, – vid tecken och symtom (bröstutveckling eller andra sexuella förändringar) hos ett barn som eventuellt oavsiktligt exponerats för estradiolgel, kontakta en läkare.

Övriga anvisningar

Gynokadin doseringsgel har ingen preventiv effekt, om användningen av estradiol är oundviklig bör en icke-hormonell preventivmetod användas.

Denna medicin innehåller 0,5 g alkohol (etanol) per dos på 1,25 g gel, på skadad hud kan det orsaka en brännande känsla, medicinen är brandfarlig tills den är helt torr.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener kan förstärkas genom samtidig användning av substanser som inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer, särskilt cytokrom P450-enzym, till dessa substanser hör antikrampmedel (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och antiinfektiva medel (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), ritonavir och nelfinavir har, när de används

samtidigt med steroidhormoner, enzymstimulerande egenskaper, även om de egentligen är kända som starka enzymhämmare, växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera metabolismen av östrogener.

Kliniskt kan en ökad östrogenmetabolism leda till en minskad effekt av östrogenet och förändringar i det uterina blödningsmönstret.

Vid transdermal användning undviks first-pass-effekten i levern, så att transdermalt applicerade östrogener möjligen påverkas mindre av enzyminduktorer än oralt givna hormoner.

Samtidig intag av askorbinsyra och östrogener kan förstärka effekten av östrogener, medan användning av fenylobutazoner samtidigt med orala östrogener kan minska deras effekt.

Påverkan av HRT med östrogener på andra läkemedel

Det har visat sig att östrogeninnehållande hormonella preventivmedel på grund av induktion av lamotrigin-glukuronidering avsevärt minskar plasmakoncentrationerna av lamotrigin vid samtidig administrering, detta kan påverka kontrollen av anfall, även om den möjliga interaktionen mellan hormonbehandling och lamotrigin inte har undersökts, antas det att en liknande interaktion finns, vilket kan leda till en minskning av anfallskontrollen hos kvinnor som använder båda läkemedlen tillsammans.

Vid samtidig användning av orala östrogener med metoprolol respektive imipramin kan det leda till förstärkning respektive förlängning av effekten av dessa ämnen.

Vid samtidig användning av orala östrogener och paracetamol, bensodiazepiner som lorazepam och temazepam, antikoagulerande och blodsockersänkande substanser kan det leda till försvagning av effekten av dessa läkemedel.

Laboratorieundersökningar

Glukostolerans-, blodkoagulations-, metyrapon- och sköldkörtelfunktionstester kan påverkas.

Farmakodynamiska interaktioner

Direktverkande antivirala läkemedel (DAAs) och etinylestradiolinnehållande läkemedel som KHK I kliniska studier med kombinationsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin mot HCV observerades en ökning av ALT mer än 5 gånger över det övre normalvärdet (ULN) signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel som t.ex. KHK, dessutom observerades även ALT-ökningar hos patienter som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hos kvinnor som tog etinylestradiolinnehållande läkemedel som KHK.

Direktverkande antivirala läkemedel (DAAs) och läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, som t.ex. estradiol

Hos kvinnor som använde läkemedel med andra östrogener än etinylestradiol, som estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin var frekvensen av förhöjda ALT-värden liknande som hos dem som inte fick några östrogener, på grund av det begränsade antalet kvinnor som använde dessa andra östrogener bör dock försiktighet iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsregimer: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och

dasabuvir med eller utan ribavirin och med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Gynokadin doseringsgel är inte indicerat under graviditet, om graviditet inträffar under behandling med Gynokadin doseringsgel bör behandlingen omedelbart avbrytas, de flesta nuvarande epidemiologiska studier som är relevanta för oavsiktlig östrogenexponering av fostret visar inga teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Gynokadin doseringsgel är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gynokadin doseringsgel har ingen påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som kan uppstå vid behandling med Gynokadin doseringsgel är listade i tabell 1 – ordnade efter organklasser.

Notera:

Vid behandling med Gynokadin doseringsgel utan gestagener kan genombrottsblödningar uppstå vid överdosering, vid kombinerad användning av Gynokadin doseringsgel och ett gestagen uppstår vanligtvis en bortfallsblödning efter gestagenbehandlingsperioden.

Bröstcancerrisk

Hos kvinnor som genomfört en kombinerad östrogen-gestagen-terapi i mer än 5 år var risken för en bröstcancerdiagnos upp till 2 gånger högre, hos användare av en östrogen-monoterapi är riskökningen mindre än hos användare av östrogen-gestagen-kombinationspreparat, riskens storlek beror på användningens längd (se avsnitt 4.4).

Det presenteras uppskattningar av den absoluta risken baserat på resultaten från den största randomiserade, placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den hittills största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier: Se tabeller 2, 3 och 4.

Endometriecancerrisk

Postmenopausala kvinnor med intakt livmoder

Ungefär 5 av 1.000 kvinnor med intakt livmoder, som inte använder HRT, utvecklar endometriecancer, hos kvinnor med intakt livmoder rekommenderas inte användning av en östrogen-monoterapi eftersom detta ökar risken för endometriecancer (se avsnitt 4.4), beroende på längden av östrogen-monoterapi och östrogendosen låg den ökade risken för endometriecancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 ytterligare diagnostiserade fall per 1.000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Genom att lägga till ett gestagen till östrogen-monoterapi i minst 12 dagar per cykel kan denna ökade risk undvikas, i Million Women Study var risken för endometrie-cancer inte ökad efter 5 års användning av en kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) (RR 1,0 (95 % KI 0,8 – 1,2)).

Ovarialcancerrisk

Användningen av östrogen-monopreparat eller kombinerade östrogen-gestagen-preparat för HRT är förknippad med en något ökad risk för att en ovarialcancer diagnostiseras (se avsnitt 4.4), från en metaanalys av 52 epidemiologiska studier framgår en ökad ovarialcancerrisk för kvinnor som för närvarande använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95 % KI 1,31 – 1,56), hos kvinnor i åldern mellan 50 och 54 år som använder HRT i 5 år uppstår ungefär ett ytterligare fall per 2.000 användare, hos kvinnor i åldern mellan 50 och 54 år som inte använder HRT diagnostiseras ungefär 2 fall av ovarialcancer per 2.000 kvinnor över en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Risken för uppkomst av en venös tromboembolism (VTE), dvs. en trombos i de djupa ben- eller bäckenvenerna eller en lungemboli, är vid en HRT ökad med 1,3 till 3 gånger, uppkomsten av en sådan händelse är mer sannolik under det första behandlingsåret än under de följande behandlingsåren (se avsnitt 4.4), resultaten från WHI-studierna i detta avseende presenteras i tabell 5.

Risk för kranskärslsjukdom

Hos användare av en kombinerad östrogen-gestagen-HRT över 60 års ålder är risken för att utveckla kranskärslsjukdom något ökad (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

Användningen av en östrogenmonoterapi eller en kombinerad östrogen-gestagen-terapi är förknippad med en upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke, risken för hemorragisk stroke är inte ökad under en HRT, denna relativa risk är oberoende av ålder eller behandlingstid, eftersom den initiala risken dock starkt beror på ålder, ökar den totala risken hos kvinnor under en HRT med stigande ålder (se avsnitt 4.4).

Se tabell 6.

I samband med en östrogen-gestagen-behandling har ytterligare biverkningar observerats: – Hud- och subkutana sjukdomar: Erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura; – sannolik demens hos kvinnor över 65 år (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Rapportering av misstänkta biverkningar efter godkännande är av stor betydelse, det möjliggör en kontinuerlig övervakning av läkemedlets nytta-riskförhållande, hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt fall av biverkning till Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Avd. Farmakovigilans, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webbplats: www.bfarm.de.

4.9 Överdoser

a) Symptom på överdosering

Bröstspänning och -smärta, cervikal flytning, genitala blödningar, illamående och kräkningar kan vara tecken på relativ överdosering, de kan också uppträda hos barn och unga flickor efter intag av högre östrogendoser, på grund av den mycket låga toxiciteten hos estradiol förväntas inga ytterligare toxiska effekter.

b) Behandlingsåtgärder vid överdosering

De nämnda symptomen är endast tillfälliga, de kräver ingen specifik behandling och kan elimineras genom dosreduktion eller avbrytande av terapi, ett specifikt motgift är inte känt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Östrogener, ATC-kod: G03CA03

Den aktiva substansen, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med kroppseget humant estradiol, ersätter förlusten av östrogenproduktion hos menopausala kvinnor och lindrar de därmed förknippade besvären.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter dermal applicering av Gynokadin dosgel når estradiol genom transdermal diffusion direkt in i blodomloppet, genom att undvika den första leverpassagen sker inte den vid oral administrering kända massiva metabolismen till estron.

Vid kontinuerlig medicinering kan en biotillgänglighet mellan 5 % och 6 % förväntas.

Distribution

Vid en gång daglig applicering av Gynokadin dosgel når serumkoncentrationen av estradiol efter några dagar en jämvikt, vars nivå är dosberoende, vid applicering av 1,5 mg estradiol (motsvarande 2,5 g gel) låg den genomsnittliga estradiolnivån i intervallet 60 – 80 pg/ml, för estron mättes i steady state i genomsnitt ca 50 pg/ml, detta motsvarar ett estron : estradiol-förhållande på ca 1 och därmed det fysiologiska intervallet hos fertila kvinnor före klimakteriet, vid användning av 5 g Gynokadin dosgel (3 mg estradiol) uppnås ca 70 % högre blodnivåer vid samma appliceringsyta som vid administrering av 2,5 g gel, de absoluta estron- och estradiolnivåerna under behandling med 2,5 g Gynokadin dosgel ligger i intervallet för den medel- till sena follikelfasen av en ovulatorisk cykel.

Vid låg dosering av Gynokadin dosgel (0,75 mg estradiol, motsvarande 1,25 g gel) resulterade i 2 multicenter, randomiserade, dubbelblinda studier mediana estradiolkoncentrationer på 32 respektive 33,5 pg/ml efter 12 veckors användning, i en annan farmakokinetikstudie med 24 postmenopausala kvinnor och användning av 0,75 mg estradiol, motsvarande 1,25 g gel (1 dospump Gynokadin dosgel), en gång dagligen under totalt 14 dagar bestämdes en genomsnittlig serumkoncentration (cavg) av estradiol på 28,3 pg/ml och därifrån beräknades en dagligen tillgänglig systemisk mängd av 35,1 μ g estradiol.

Biotransformation och eliminering

Estradiol metaboliseras huvudsakligen i levern, där förutom estron även estriol, båda fria eller bundna som glukuronider respektive sulfater, bildas, de är mindre effektiva än estradiol, utsöndringen av glukuronider och sulfater sker till största delen via urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

På grund av de uttalade skillnaderna mellan försöksdjursarter sinsemellan samt i förhållande till människan har djurexperimentella undersökningsresultat med östrogener endast ett begränsat prediktivt värde för användning hos människor.

Hos försöksdjur visade estradiol eller estradiolvalerat redan i relativt låg dosering en embryoletal effekt, missbildningar av urogenitaltrakten och feminisering av manliga foster observerades.

Med Gynokadin dosgel genomfördes toxicitetsstudier på möss, råttor, marsvin och kaniner, hos kaniner applicerades doser motsvarande 16 – 32 µg/kg estradiol under 4 veckor och 100 µg/kg under 5 dagar dermalt, hos möss en gång 800 – 1000 µg/kg, hos råttor 25 – 75 µg/kg under 3 – 4 veckor och hos marsvin 1,5 – 4 mg/kg flera gånger, vid dessa försök uppstod inga lokala intoleranser, en signifikant ökning av livmodervikten med de typiska morfologiska förändringarna av en östrogenstimulering observerades.

Baserat på de konventionella studierna av toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och den cancerogena potentialen visar de prekliniska data inga särskilda faror för människor, förutom de som redan beskrivits i andra avsnitt av denna produktinformation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över övriga beståndsdelar

Karbomer 980 NF, etanol 96 %, trolamin, renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhetstid

3 år, hållbarhet efter öppnande: 3 månader.

6.4 Särskilda försiktighetsåtgärder vid förvaring

För detta läkemedel krävs inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Typ och innehåll i behållaren

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

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder vid avfallshantering

Ej använt läkemedel eller avfallsmaterial ska bortskaffas enligt lokala föreskrifter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE

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

8. GODKÄNNANDENUMMER
52958.00.00

9. DATUM FÖR GODKÄNNANDE/ FÖRLÄNGNING AV GODKÄNNANDE
Datum för godkännande: 30 juni 2005, datum för senaste förlängning av godkännande: 20 augusti 2012.

10. STATUS FÖR INFORMATIONEN
September 2025.

11. FÖRSÄLJNINGSBEGRÄNSNING
Receptbelagt.

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

Tabell 1

Systemorganklass	Tillfälligt ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Sällan ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Mycket sällan ($< 1/10.000$)
Sjukdomar i nervsystemet		migränliknande huvudvärk	
Ögonsjukdomar			Kontaktlinsintolerans (eventuellt nyanpassning av kontaktlinser nödvändig)
Kärlsjukdomar			Försämring eller inflammation; åderbräck; blodtrycksökning
sjukdomar i mag-tarmkanalen		mag-tarmbesvär (t.ex. illamående, gasbildning)	
lever- och gallvägssjukdomar		sjukdomar i gallblåsan	kolestas; ökad risk för kolelitiasis; leverfunktionsstörningar
sjukdomar i huden och underhudsvävnad	lokala hudirritationer (klåda, hudrodnad, hudutslag); kloasma		

sjukdomar i könsorganen och bröstkörteln	bröstspänningar; vaginalflytning	mastopati	
Allmänna sjukdomar och besvär vid administreringsstället	extracellulär vätskeretention, ödemutveckling		
Undersökningar	Viktökning		

Tabell 2

Hittills största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier
Beräknad ytterligare bröstcancerrisk efter 5 års användning hos kvinnor med ett BMI på 27 (kg/m²)

Ålder vid början av HRT (år)	Incidens per 1.000 Icke-användare av HRT under en period av 5 år (50 – 54 år)*	Relativ risk	Ytterligare fall per 1.000 HRT-Användare efter 5 år
------------------------------	--	--------------	---

HRT endast med östrogen

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

Kombinerad terapi med östrogen och gestagen

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

* baserat på de ursprungliga incidensräntorna i England år 2015 hos kvinnor med ett BMI på 27 (kg/m²)

Observera: Eftersom bakgrundsincidensen av bröstcancer varierar beroende på EU-land, ändras också antalet ytterligare bröstcancerfall proportionellt.

Tabell 3

Uppskattad ytterligare bröstcancerrisk efter 10 års användning hos kvinnor med ett BMI på 27 (kg/m²)

Ålder vid början av HRT (år)	Incidens per 1.000 Icke-användare av en HRT över en period av 5 år (50 – 59 år)**	Relativ risk	Ytterligare fall per 1.000 HRT-användare efter 10 år
------------------------------	---	--------------	--

HRT endast med östrogen

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

Kombinerad terapi med östrogen och gestagen

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

** baserat på de ursprungliga incidensräntorna i England år 2015 hos kvinnor med ett BMI på 27 (kg/m²)

Notera: Eftersom bakgrundsincidensen av bröstcancer varierar beroende på EU-land, ändras också antalet ytterligare bröstcancerfall proportionellt.

Tabell 4

US-WHI-studier – ytterligare bröstcancerrisk efter 5 års användning

Åldersgrupp (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern över en period på 5 år	Relativ risk (95 % KI)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare över en period från 5 år (95 %-KI)
Östrogenmonoterapi (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) +
Östrogen + Gestagen (CEE + MPA)‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

+ WHI-studie på kvinnor utan livmoder, som inte visade någon ökad risk för bröstcancer.

‡ Vid begränsning av utvärderingen till kvinnor som inte hade använt HRT före studien verkade risken inte ökad under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos obehandlade kvinnor.

Tabell 5

WHI-studier – ytterligare risk för VTE efter 5 års användning

Åldersgrupp (år)	Incidens per 1.000 kvinnor i placebogruppern över en period av 5 år	Relativ risk (95 %-KI)	Ytterligare fall per 1.000 HRT-användare över en period av 5 år
Oral östrogenmonoterapi***			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinerad oral östrogen-gestagen-terapi			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*** Studie hos kvinnor utan livmoder

Tabell 6

Kombinerade WHI-studier – ytterligare risk för ischemisk stroke**** efter

5 års användning	Incidens per 1.000 kvinnor i placebogruppern över 5 år	Relativ risk (95 %-KI)	Ytterligare fall per 1.000 HRT-användare över 5 år
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

**** Det gjordes ingen åtskillnad mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Transtoyou