

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Gynokadin® Dosiergel
0,6 mg/g Gel

Wirkstoff: Estradiol

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Gel enthält 0,62 mg Estradiol-Hemihydrat (entspr. 0,6 mg Estradiol).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Gel

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung von Beschwerden bei nachlassender Estradiolproduktion der Eierstöcke in und nach den Wechseljahren bzw. nach Ovarektomie (klimakterisches Syndrom),
- zur Behandlung von estrogenmangelbedingten Rückbildungserscheinungen an den Harn- und Geschlechtsorganen.

Die alleinige Anwendung dieses Arzneimittels (ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagenen) zur Behandlung in den Wechseljahren und auch danach darf jedoch nur bei hysterektomierten Frauen erfolgen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden.

In der Regel werden 2,5 g Gynokadin Dosiergel (entsprechend 2 Dosierungseinheiten) 1-mal täglich angewendet.

Patientinnen, die vorher mit oralen Estrogenen behandelt wurden, sollten erst 1 Woche nach Absetzen der Tabletten oder sobald die Beschwerden wieder einsetzen mit der Anwendung von Gynokadin Dosiergel beginnen.

Im weiteren Verlauf der Therapie sollte die Dosierung individuell angepasst werden.

Brustspannen gilt als Zeichen für eine zu hoch angesetzte Dosis. Die Behandlung sollte dann mit einer verringerten Dosis fortgesetzt werden. Werden die Beschwerden dagegen nach einigen Wochen nicht gebessert, kann höher dosiert werden (bis zu 5,0 g Gynokadin Dosiergel entsprechend 4 Dosierungseinheiten). Abhängig vom Ausmaß der hormonellen Ausfallserscheinungen sollte die Dosierung regelmäßig überprüft werden.

Gynokadin Dosiergel sollte in der Regel zyklisch angewendet werden. Dabei folgt auf jeweils 3 Wochen mit täglicher Anwendung des Gels eine behandlungsfreie Woche. Sind noch Regelblutungen vorhanden, sollte der Behandlungsbeginn an den Zyklus angelehnt werden und jeweils am 5. Tag nach Menstruationsbeginn einsetzen. Treten keine Regelblutungen mehr auf, kann mit der Therapie beliebig begonnen werden.

Eine ununterbrochene nicht zyklische Anwendung von Gynokadin Dosiergel kann in den Fällen, in denen die Anzeichen von Estrogenmangel während der behandlungsfreien Woche zu stark auftreten, erfolgen. Die kontinuierliche Therapie ist auch bei Frauen nach operativer Entfernung der Eierstöcke angezeigt.

Die langfristige Anwendung von Gynokadin Dosiergel in den Wechseljahren sollte bei Frauen mit intakter Gebärmutter ferner durch eine zusätzliche regelmäßige Gabe eines Gestagens nach ärztlicher Anweisung ergänzt werden. Die Einnahme des Gestagens sollte am 10. Tag der Anwendung von Gynokadin Dosiergel beginnen und über 12 Tage bis zum Beginn der behandlungsfreien Woche fortgesetzt werden (zyklische Substitution). Bei intakter Gebärmutter-schleimhaut kann es während der therapiefreien Woche nach Absetzen von Gynokadin Dosiergel und dem Gestagenpräparat zu regulären Abbruchblutungen kommen.

Zur korrekten Dosierung von Gynokadin Dosiergel mit dem Dosierspender wird folgende Vorgehensweise empfohlen:

Beim Herunterdrücken des Dosierkopfes tritt der Gelstrang vollständig aus (entspr. 1 Dosierungseinheit). Jede Dosierungseinheit enthält 1,25 g Gel. Der Druckknopf ist entsprechend der gewünschten Dosierung mehrmals zu betätigen. Danach wird das Gel mit dem Finger auf die entsprechenden Hautpartien aufgetragen und eingerieben.

Beim Anbruch des Dosierspenders ist es möglich, dass die erste Dosis nicht exakt einer Dosierungseinheit entspricht. Es wird daher empfohlen, die erste Dosis zu verwerfen.

Sobald nach der Betätigung des Druckknopfes das Ventil nicht mehr spontan in die Ausgangsstellung zurückkehrt, sollte der Dosierspender nicht weiter benutzt werden.

Nach der Entnahme ist der Dosierspender stets zu verschließen.

Gynokadin Dosiergel soll auf eine möglichst große Fläche, vorzugsweise auf Arme und Schultern aufgebracht werden. Die Normaldosis von 2,5 g Gel (2 Dosierungseinheiten) sollte jeweils auf den gesamten Arm einschließlich Schulter (ca. 1500 cm²) aufgetragen und leicht eingerieben werden. Für 5,0 g Gel (4 Dosierungseinheiten) sollten beide Arme benutzt werden. Gynokadin Dosiergel sollte nicht im Genitalbereich, auf Brüsten oder Schleimhaut angewendet werden. Soll die Dosis reduziert werden, kann 1 Dosierungseinheit, bei Dosiserhöhung können bis zu 4 Dosierungseinheiten angewendet werden.

Das Gel trocknet in wenigen Minuten vollständig und unsichtbar auf der Haut ein. Mit dem Überziehen von Bekleidung sollte deshalb etwa eine Viertelstunde gewartet werden.

Eine Hormonsubstitutionstherapie sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen bei der Linderung ausgeprägter Symptome die Risiken überwiegt.

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht,
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom),
- frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt),
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen,
- unbehandelte Endometriumhyperplasie,
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben,
- Porphyrie,
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Hilfsstoff.

Hinweise:

Bei nicht hysterektomierten Frauen ist bei Anwendung von Gynokadin Dosiergel zur Behandlung von Beschwerden in den Wechseljahren und auch danach die gleichzeitige regelmäßige Gabe von Gestagenen erforderlich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie (HRT) ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen. Die Untersuchungen, einschließlich Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen. Nutzen und Risiko für die behandelten Frauen sollten im Laufe der Hormonsubstitutionstherapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Gynokadin Dosiergel auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades,
- Thromboembolien in der Anamnese oder entsprechende Risikofaktoren (s. u.),
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE),
- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose,
- Hypertonie,
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom),
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße,
- Cholelithiasis,
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen,
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (s. u.),
- Epilepsie,
- Asthma,
- Otosklerose.

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist ferner erforderlich bei bestehenden oder vorausgegangenen Thrombophlebitiden, Sichelzellenanämie, Herzinsuffizienz, Nierenfunktionsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Ödemen, Durchblutungsstörungen, Tetanie sowie Multipler Sklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

Die Therapie ist bei Auftreten einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion,
- klinisch relevante Erhöhung des Blutdrucks,
- neues Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen,
- Schwangerschaft.

Aus Gründen besonderer Vorsicht sollte die Behandlung mit Gynokadin Dosiergel ferner abgesetzt werden bei Anzeichen von Venenentzündungen, stärkerer Zunahme des Körpergewichts sowie plötzlichen Hör- und Sehstörungen.

Endometriose

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher wird in Fällen, in denen aufgrund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde, die Gabe von Gestagen zusätzlich zur Estrogensatztherapie empfohlen, vor allem, wenn eine residuale Endometriose vorliegt.

Brustkrebs

In randomisierten, kontrollierten klinischen Studien sowie in epidemiologischen Untersuchungen wurde bei Frauen, die im Rahmen einer Hormonsubstitutionstherapie über mehrere Jahre Estrogene oder Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet hatten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt (siehe „4.8 Nebenwirkungen“). Dieses zusätzliche Risiko steigt mit zunehmender Behandlungsdauer weiter an, scheint jedoch innerhalb von fünf Jahren nach Beendigung der Behandlung auf das altersentsprechen-

de Grundrisiko zurückzuführen. Bei Frauen mit einer kombinierten (Estrogen-Gestagen) Hormonsubstitutionstherapie war das Risiko höher als bei Frauen, die nur Estrogene anwandten.

Das erhöhte Risiko für Brustkrebs im Zusammenhang mit einer Hormonsubstitutionstherapie könnte nach einer aktuellen französischen Beobachtungsstudie (E3N) von der Art der Behandlung abhängen. Während eine Zunahme des Brustkrebsrisikos bei Behandlung mit Östrogen allein oder Kombination von Östrogen mit synthetischen Gestagenen auffiel, war das Risiko nicht erhöht, wenn ein – meist über die Haut verabreichtes – Östrogen mit mikronisiertem Progesteron kombiniert wurde.

Venöse Thromboembolie

Eine Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie und in epidemiologischen Untersuchungen zeigte sich ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko bei Anwenderinnen dieser Therapie gegenüber Nicht-Anwenderinnen. Es wird geschätzt, dass bei 1.000 Nicht-Anwenderinnen in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50–59 Jahren auftreten und 8 Fälle in der Altersgruppe von 60–69 Jahren. Unter 1.000 gesunden Frauen, die Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie für einen Zeitraum von 5 Jahren anwenden, treten nach dieser Schätzung zusätzlich 2 bis 6 (bester Schätzer = 4) Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50–59 Jahren auf und 5 bis 15 Fälle (bester Schätzer = 9) in der Altersgruppe von 60–69 Jahren. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später.

Gemäß einer aktuellen französischen Fall-Kontroll-Studie (ESTHER) könnte das durch eine Hormonsubstitutionstherapie bedingte Risiko für venöse Thromboembolien vom Applikationsweg der Estrogene und von der Art des Gestagens abhängen. Das Thromboserisiko war bei Verabreichung der Estrogene über die Haut nicht erhöht, außer wenn die Estrogene mit Norpregnan-Abkömmlingen kombiniert werden. Die zusätzliche orale Verabreichung von mikronisiertem Progesteron oder einem Pregnan-abkömmling hatte hingegen keinen Einfluss.

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören eine entsprechende persönliche oder familiäre Belastung, ein erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²) sowie ein Systemischer Lupus erythematoses (SLE). Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Patientinnen mit VTE in der Anamnese oder bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonsubstitutionstherapie kann dieses Risiko erhöhen. Eine persönliche oder starke familiäre Belastung in Bezug auf VTE oder wiederholte Spontanaborte in der Anamnese sollten zum Ausschluss einer thrombophilen Prädisposition abgeklärt werden.

Bis dahin bzw. bis zum Beginn einer Behandlung mit Antikoagulantien ist eine Hormonsubstitutionstherapie kontraindiziert. Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulantien behandelt werden, müssen Nutzen und Risiko einer Hormonsubstitutionstherapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Das VTE-Risiko kann bei längerer Immobilität, einem schwereren Trauma oder einer größeren Operation zeitweilig erhöht sein. Bei Patientinnen unter Hormonsubstitutionstherapie müssen, wie bei allen postoperativen Patienten, die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation äußerst genau eingehalten werden. Wenn nach einer vorgesehenen Operation vor allem im abdominalen oder orthopädischen Bereich an den unteren Extremitäten mit einer längeren Immobilisierung zu rechnen ist, sollte erwogen werden, ob eine zeitweilige Unterbrechung der Hormonsubstitutionstherapie 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff möglich ist. Diese Behandlung sollte ggf. erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der Hormonsubstitutionstherapie entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen kardiovaskulären Nutzen einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat. Große klinische Studien zeigten ein möglicherweise erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Morbidität im ersten Jahr der Anwendung und keine günstigen Effekte danach. Für andere Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie gibt es bis jetzt keine großen randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, die einen Nutzen in Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität belegen.

Schlaganfall

In einer großen, randomisierten klinischen Studie (WHI-Studie) wurde ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (als sekundärer Endpunkt) bei gesunden Frauen während einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat gefunden. Nach einer Analyse dieser und anderer Studien wird geschätzt, dass bei 1.000 Frauen, die keine Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie anwenden, in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von Schlaganfall in der Altersgruppe von 50–59 Jahren auftreten und 11 Fälle in der Altersgruppe von 60–69 Jahren. Bei 1.000 Frauen, die konjugierte Estrogene und Medroxyprogesteronacetat 5 Jahre lang anwenden, beträgt demnach die Anzahl der zusätzlichen Fälle von Schlaganfall im Alter von 50–59 Jahren 0 bis 3 (bester Schätzer = 1) und im Alter

zwischen 60 und 69 Jahren 1 bis 9 (bester Schätzer = 4).

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung (mindestens 5 – 10 Jahre) von Estrogenmonoarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie bei hysterektomierten Frauen ist nach Ergebnissen einiger epidemiologischer Studien mit einem erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Derzeit kann nicht sicher beurteilt werden, ob Langzeitanwendung von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie demgegenüber ein anderes Risiko mit sich bringt.

Sonstige Hinweise

Gynokadin Dosiergel hat keine empfängnisverhütende Wirkung.

Wenn die Anwendung von Estradiol unvermeidlich ist, sollte eine nicht hormonelle Kontrazeption durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneistoffmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P 450 Enzyme induzieren. Zu diesen Substanzen gehören u. a. Antikonvulsiva (z. B. Barbexaolon, Carbamazepin, Hydantoine, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) und Antiinfektiva (z. B. Ampicillin, Efavirenz, Griseofulvin, Nevirapin, Rifabutin, Rifampicin).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Estrogenmetabolismus induzieren.

Bei der transdermalen Darreichung wird der First-pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass die so angewandten Estrogene weniger stark als andere Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden könnten.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung des Estrogens und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Die gleichzeitige Einnahme von Ascorbinsäure und Estrogenen kann die Wirkung der Estrogene verstärken, während die Anwendung von Phenylbutazonen gleichzeitig mit oralen Estrogenen deren Wirkung vermindern kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Estrogenen mit Metoprolol bzw. Imipramin kann es zur Verstärkung bzw. Verlängerung der Wirkung dieser Wirkstoffe kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Estrogenen und Paracetamol, Benzodiazepinen wie Lorazepam und Temazepam, blutgerinnungshemmenden und blutzuckersenkenden Substanzen kann es zur Abschwächung der Wirkung dieser Arzneimittel kommen. Glucosetoleranz-, Blutgerinnungs-, Metyrapon- und Schilddrüsenfunktionstests können beeinflusst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Gynokadin Dosiergel ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Gynokadin Dosiergel zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die meisten zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer Estrogenexposition des Fötus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Gynokadin Dosiergel ist in der Stillzeit nicht indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig</i>	(≥ 1/10)
<i>Häufig</i>	(≥ 1/100 bis < 1/10)
<i>Gelegentlich</i>	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
<i>Selten</i>	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
<i>Sehr selten</i>	(< 1/10.000)
<i>Nicht bekannt</i>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gelegentlich

- An den Hautstellen, auf die Gynokadin Dosiergel aufgebracht wird, kann es, vor allem bei besonderer Empfindlichkeit gegen einen der Bestandteile, zu vorübergehenden lokalen Hautreizungen (Juckreiz, Hautrötung, Hautausschlag) und Chloasma kommen.
- Unter der Anwendung von Gynokadin Dosiergel kann es zu Brustspannen, zu Fluor vaginalis sowie zu Gewichtsanstieg durch vermehrte extrazelluläre Wassereinlagerung bis zu Ödembildung kommen. Diese Symptome sind in der Regel vorübergehender Natur oder ein Zeichen für eine Estrogenüberdosierung und können durch eine Dosisreduktion beseitigt werden.
- Brustkrebs.
Das Risiko von Brustkrebs wächst mit der Dauer einer Hormonsubstitutionstherapie. Die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle ist im Altersbereich zwischen 45 und 65 Jahren weitgehend unabhängig vom Alter der Frauen bei Beginn einer Hormonsubstitutionstherapie (s. „4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Selten

- Migräneartige Kopfschmerzen oder Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Blähungen.
- Die Behandlung mit Estrogenen kann die Entstehung einer Mastopathie fördern.

- Estrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumoren wie v. a. Endometriumkarzinom.
- Herzinfarkt und Schlaganfall.
- Venöse thromboembolische Ereignisse, v. a. Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolien (VTE). Diese treten bei Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie häufiger auf als bei Nicht-Anwenderinnen. (Für weitere Informationen s. „4.3 Gegenanzeigen“ und „4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- Erkrankungen der Gallenblase.
- Erkrankungen der Haut und subkutaner Gewebe: Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura.

Sehr selten

- Verschlimmerung oder Entzündung von Krampfadern.
- Blutdruckanstieg.
- Kontaktlinsenunverträglichkeit mit der Notwendigkeit einer Neu Anpassung der Kontaktlinsen.
- Unter der Behandlung mit Estrogenen kann eine Cholestase auftreten. Das Risiko einer Cholelithiasis ist erhöht. Störungen der Leberfunktion wurden beschrieben.

Hinweis:

Bei der Behandlung mit Gynokadin Dosiergel ohne Gestagene kann es bei Überdosierung zu Durchbruchblutungen kommen. Bei kombinierter Anwendung von Gynokadin Dosiergel und einem Gestagen tritt in der Regel nach der Gestagenbehandlungsperiode eine Entzugsblutung auf.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Brustspannen und -schmerzen, zervikaler Fluor, genitale Blutungen, Übelkeit und Erbrechen können Anzeichen einer relativen Überdosierung sein. Sie können auch bei Kindern und jungen Mädchen nach oraler Einnahme höherer Estrogendosen auftreten.

Wegen der sehr geringen Toxizität von Estradiol sind weitergehende toxische Effekte nicht zu erwarten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die genannten Symptome sind nur vorübergehend. Sie erfordern keine spezifische Behandlung und können durch Dosisreduktion oder Therapieabbruch beseitigt werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Estrogene

ATC-Code: G03CA03

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Wirkungen von Estradiol beruhen wie bei allen anderen Estrogenen auf einer Komplexbildung mit spezifischen zytosolischen Rezeptoren der Erfolgsorgane mit nachfolgender Überführung an die Zellkern-DNS. Dadurch wird die Transkription bestimmter Gene, speziell zur Bildung von Enzymen, stimuliert. Derartige Rezeptoren sind für die

Genitalorgane Uterus, Vagina, Mammae, aber auch für Urethra, Leber, Hypothalamus, Hypophyse und Knochengewebe nachgewiesen.

Estradiol steht in komplexer Wechselwirkung mit den einzelnen Bestandteilen des Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Systems und ist maßgeblich an der Vorbereitung des Endometriums auf die Ei-Implantation, an der Induktion der Proliferationsphase mit den charakteristischen Änderungen im Endometrium Aufbau sowie an der Ausprägung und Aufrechterhaltung funktionsfähiger sekundärer weiblicher Geschlechtsorgane beteiligt. Estradiol wirkt ferner an der Bewahrung von Tonus und Elastizität der urogenitalen Strukturen mit.

Extragenital wirkt Estradiol schwach proteinanabol. In der Leber steigert es die Proteinsynthese und beeinflusst die Bildung der hepatischen Lipoproteine.

Direkt oder indirekt hemmt Estradiol ferner den Knochenabbau und ist an der Aufrechterhaltung einer normalen Calciumbilanz durch Förderung von intestinaler Resorption und Einbau in die Knochensubstanz beteiligt. Kontrollierte Langzeitstudien belegen, dass bei postmenopausalen Frauen die Applikation von Estrogenen mit einer Reduktion der Knochenfrakturrate einhergeht. In mehreren, während der letzten 10 Jahre durchgeführten, kontrollierten klinischen Studien konnte aufgezeigt werden, dass Gynokadin Dosiergel den postmenopausalen Knochenabbau gleichermaßen verhindern kann wie oral verabreichte oder über andere transdermale Systeme (Pflaster) applizierte Estrogene. Die unter der Anwendung von Gynokadin Dosiergel gemessenen Blutspiegel von Estradiol lagen dabei über einem Wert von 60 pg/ml, der nach vorliegenden Erkenntnissen notwendig und ausreichend für die Prophylaxe der Osteoporose ist.

In höheren Dosen führt Estradiol zu einer Retention von Wasser und Natrium und zu einer Vergrößerung des subkutanen Fettgewebes.

Der postmenopausale Abfall des Estradiolspiegels (das Hormon wird bis zur Menopause vorwiegend im Ovar gebildet) führt zu zunehmender Atrophie des Urogenitalsystems (Dyspareunie, Harninkontinenz), zu vermehrtem Abbau der Knochensubstanz (Osteoporose), zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und zu vermehrter vasomotorischer Instabilität (Hitzewallungen, Schweißausbrüche) sowie zu psychischen Beeinträchtigungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach dermalen Applikation von Gynokadin Dosiergel gelangt Estradiol durch transdermale Diffusion direkt in den Blutkreislauf. Durch Vermeidung der ersten Leberpassage kommt es dabei nicht zu der bei oraler Gabe bekannten massiven Metabolisierung zu Estron.

Estradiol wird vorwiegend in der Leber metabolisiert, wobei neben Estron auch Estriol, beide frei oder als Glucuronide bzw. Sulfate gebunden, entsteht. Sie sind weniger wirksam als Estradiol. Die Ausscheidung von

Glucuroniden und Sulfaten erfolgt größtenteils über den Urin.

Bei einmal täglicher Applikation von Gynokadin Dosiergel erreicht der Serumspiegel an Estradiol nach wenigen Tagen ein Gleichgewicht, dessen Höhe dosisabhängig ist.

Bei Auftragung von 1,5 mg Estradiol (entspr. 2,5 g Gel) lag der mittlere Estradiolspiegel im Bereich von 60–80 pg/ml. Für Estron wurden im Steady State im Mittel ca. 50 pg/ml gemessen. Dies entspricht einem Estron : Estradiol-Verhältnis von ca. 1 und damit dem physiologischen Bereich bei fertilen Frauen vor der Menopause. Bei Anwendung von 5 g Gynokadin Dosiergel (3 mg Estradiol) werden bei gleicher Auftragsfläche wie bei Gabe von 2,5 g Gel um ca. 70 % höhere Blutspiegelwerte erreicht. Die absoluten Estron- und Estradiolspiegel während der Behandlung mit 2,5 g Gynokadin Dosiergel liegen im Bereich der mittleren bis späten Follikelphase eines ovulatorischen Zyklus.

Bei niedrig dosierter Anwendung von Gynokadin Dosiergel (0,75 mg Estradiol entspr. 1,25 g Gel) resultierten in 2 multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studien mediane Estradiol-Konzentrationen von 32 bzw. 33,5 pg/ml nach 12 Wochen Anwendung. In einer weiteren Pharmakokinetik-Studie mit 24 postmenopausalen Frauen und Anwendung von 0,75 mg Estradiol entsprechend 1,25 g Gel (1 Dosishub Gynokadin Dosiergel) einmal täglich über insgesamt 14 Tage wurde im Zeitverlauf eine mittlere Serumkonzentration (c_{avg}) an Estradiol von 28,3 pg/ml bestimmt und daraus eine täglich verfügbare systemische Wirkstoffmenge von 35,1 µg Estradiol errechnet.

Bei Dauermedikation kann von einer Bioverfügbarkeit zwischen 5 % und 6 % ausgegangen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Estradiol oder Estradiolvalerat bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Föten wurden beobachtet.

Mit Gynokadin Dosiergel wurden Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen durchgeführt.

Bei Kaninchen wurden Dosen von umgerechnet 16–32 µg/kg Estradiol über 4 Wochen und 100 µg/kg über 5 Tage dermal aufgetragen, bei Mäusen einmalig 800–1000 µg/kg, bei Ratten 25–75 µg/kg über 3–4 Wochen und bei Meerschweinchen 1,5–4 mg/kg mehrfach.

Bei diesen Versuchen traten keine lokalen Unverträglichkeiten auf. Ein signifikanter Anstieg des Uterusgewichts mit den typischen morphologischen Veränderungen einer Estrogenstimulierung war zu beobachten.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer 980 NF, Ethanol 96 %, Trolamin, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch darf Gynokadin[®] Dosiergel höchstens 3 Monate verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dosierspender

OP mit 80 g Gel N 1

OP mit 240 g Gel (3 × 80 g) N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

DR. KADE/BESINS Pharma GmbH

Rigistraße 2

12277 Berlin

Telefon: (030) 720 82-0

Telefax: (030) 720 82-200

E-Mail: info@kade.de

8. Zulassungsnummer

52958.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27.06.2005

10. Stand der Information

August 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin