



SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Product Summary

1. Trade Name of the Medicinal Product

Oestrogel Pump -Pack

2. Qualitative and Quantitative Composition

Oestrogel contains oestradiol as active ingredient, 0.06% w/w.

3. Pharmaceutical Form

Hydro-alcoholic gel.

Clinical Particulars

4.1. Therapeutic Indications

As oestrogen replacement therapy for the relief of symptoms due to natural or surgically induced menopause such as vasomotor symptoms (hot flushes and sweating), atrophic vaginitis and atrophic urethritis.

4.2. Posology and Method of Administration

Adults and the elderly

Each measure from the dispenser is 1.25g of Oestrogel. Two measures (2.5g) of Oestrogel once daily (1.5mg 17B-oestradiol) is the usual starting dose, which in the majority of women will provide effective relief of symptoms. If after one month's treatment effective relief is not obtained, the dosage may be increased accordingly to a maximum of four measures (5g) of Oestrogel daily (3.0mg 17B-oestradiol).

The lowest effective dose should be used for maintenance therapy. In women with an intact uterus the recommended dose of a progestogen should be administered for 12 days of each month, in accordance with the manufacturers recommendations. Oestrogel should be administered daily on a continuous basis.

The correct dose of gel should be dispensed and applied to clean, dry, intact areas of the skin e.g. on the arms and shoulders, or inner thighs. The area of application should be at least 750cm², twice the area of the template provided. One measure from the dispenser, or half the prescribed dose, should be applied to each arm/shoulder (or thigh). Oestrogel should NOT be applied on or near the breasts or on the vulval region.

Oestrogel should be allowed to dry for 5 minutes before covering the skin with clothing.

Children

Not recommended for children.

4.3. Contra-indications

Pregnancy and lactation. Known or suspected cancer of the breast, genital tract or other oestrogen dependent neoplasia. Severe hepatic, renal or cardiac disease. Porphyria. Active deep vein thrombosis, thromboembolic disorders, or a confirmed history of these conditions. Endometrial hyperplasia, undiagnosed vaginal bleeding.

4.4. Special Warnings and Precautions for Use

Before commencing any oestrogen therapy, the patient should have a complete physical and gynaecological examination, including blood pressure, breasts, abdomen and pelvic organs, and endometrial assessment where necessary. This should be repeated at regular intervals.

Prolonged use of unopposed oestrogens may increase the risk of endometrial carcinoma. In women with an intact uterus the addition of a progestogen is therefore considered essential. Caution should be exercised in prescribing oestrogens for patients with mastopathy or a strong family history of breast cancer.

In patients with hypertension, or a history of it, blood pressure should be monitored at regular intervals. If hypertension develops in patients receiving oestrogens, treatment should be discontinued.

Epidemiological studies have suggested that hormone replacement therapy (HRT) is associated with an increased relative risk of developing venous thromboembolism (VTE) i.e. deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The studies find a 2-3 fold increase for users compared with non-users which for healthy women amounts to a low risk of one extra case of VTE each year for every 5000 patients taking HRT.

Generally recognised risk factors for VTE include a personal or family history and severe obesity (Body Mass Index $>30 \text{ kg/m}^2$). In women with these factors the benefits of treatment with HRT need to be carefully weighed against risks.

The risk of VTE may be temporarily increased with prolonged immobilisation, major trauma or major surgery. In women on HRT scrupulous attention should be given to prophylactic measures to prevent VTE following surgery. Where prolonged immobilisation is liable to follow elective surgery, particularly abdominal or orthopaedic surgery to the lower limbs, consideration should be given to temporarily stopping HRT 4 weeks earlier.

If venous thromboembolism develops after initiating therapy the drug should be discontinued.

Care should be taken with patients with cholelithiasis, a history of endometriosis, diabetes mellitus, migraine, otosclerosis or any other condition which is known to deteriorate during pregnancy.

The gel should be applied by the patient herself, not by anyone else, and skin contact, particularly with a male partner, should be avoided for one hour after application. Washing the skin or contact with other skin products should be avoided until at least one hour after application of Oestrogel.

4.5. Interactions with other Medicaments and other forms of Interaction

Treatment with surface active agents (e.g. sodium lauryl sulphate), or other drugs which alter barrier structure or function, could remove drug bound to the skin, altering transdermal flux. Therefore patients should avoid the use of strong skin cleansers and detergents (e.g. benzalkonium or benzothonium chloride products), skin care products of high alcoholic content (astringents, sunscreens) and keratolytics (e.g. salicylic acid, lactic acid).

The use of any concomitant skin medication which alters skin production (e.g. cytotoxic drugs) should be avoided.

4.6. Pregnancy and Lactation

Use is contraindicated in pregnancy and during lactation.

4.7. Effects on Ability to Drive and Use Machines

None known.

4.8. Undesirable Effects

Irritation, reddening of the skin or mild and transient erythema at the site of application have been occasionally reported. In this instance a different site of application should be used, but if the topical side-effects continue, consideration should be given to discontinuation of treatment.

Systemic side-effects with Oestrogel are rare but the following have been reported with oral oestrogen therapy:

Genito-urinary tract: increase in the size of uterine fibromyomata, excessive production of cervical mucus.

Breast: pain, enlargement and secretion.

Gastrointestinal tract: nausea

CNS: headache, migraine and mood changes.

4.9. Overdose

Pain in the breasts or excessive production of cervical mucus may be indicative of too high a dosage, but acute overdosage has not been reported and is unlikely to be a problem. Overdosages of oestrogen may cause nausea, and withdrawal bleeding may occur. There are no specific antidotes and treatment should be symptomatic.

Pharmacological Properties**5.1. Pharmacodynamic Properties**

As the major oestrogen secreted by the human ovary, oestradiol is crucial to the development and maintenance of the female reproductive system and secondary sex characteristics, it promotes growth and development of the vagina, uterus and fallopian tubes, and enlargement of the breasts. Indirectly it contributes to the shaping of the skeleton, maintenance of tone and elasticity of urogenital structures, changes in the epiphyses of the long bones that allow for pubertal growth spurt and its termination, growth of axillary and pubic hair and pigmentation of the nipples and genitals.

The onset of menopause results from a decline in the secretion of oestradiol and other oestrogens by the ovary resulting initially in the cessation of menstruation, followed by menopausal symptoms such as vasomotor symptoms (hot flushes and sweating), muscle cramps, myalgias, arthralgias, anxiety, atrophic vaginitis and kraurosis vulvae. Oestrogens are also an important factor in preventing bone loss and after the menopause women lose bone mineral content at an average rate of 15-20% in a ten year period.

5.2. Pharmacokinetic Properties

Pharmacokinetic studies indicate that, when applied topically to a large area of skin in a volatile solvent, approximately 10% of the oestradiol is percutaneously absorbed into the vascular system, regardless of the age of the patient. Daily application of 2.5g or 5g Oestrogel over a surface area of 400-750cm² results in a gradual increase in oestrogen blood levels to steady state after approximately 3-5 days and provides circulating levels of both oestradiol and oestrone equivalent in absolute concentrations and in their respective ratio to those obtained during the early-mid follicular phase of the menstrual cycle.

Avoidance of first pass metabolism by the percutaneous route not only results in a physiologic ratio of oestradiol and oestrone, but also reduces the impact on hepatic biosynthesis of protein that has been demonstrated with orally administered oestrogens.

5.3. Preclinical Safety Data

Not applicable.

Pharmaceutical Particulars

6.1. List of Excipients

Ethanol, carbomer, triethanolamine and purified water.

6.2. Incompatibilities

None known.

6.3. Shelf Life

18 months.

6.4. Special Precautions for Storage

Store below 25°C.

6.5. Nature and Contents of Container

Rigid plastic container enclosing a LDPE bag fitted with a metering valve and closed with a polypropylene cap, containing 80g.

6.6. Instruction for Use/Handling

Not applicable.

Administrative Data

7. Marketing Authorisation Holder

Hoechst UK Ltd.
Hoechst House
Salisbury Road
Hounslow
Middlesex. TW4 6JH.

8. Marketing Authorisation Number

PL 0086/0211

9. Date of First Authorisation/Renewal of Authorisation

1 September 1997

10. Date of (Partial) Revision of the Text

August 1997

Fachinformation

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels / SPC)

Gynokadin® Dosiergel

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Gynokadin® Dosiergel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Hilfsstoffe s. u. 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 Ovariectomie (klimakterisches Syndrom),
- zur Behandlung von oestrogenmangelbedingten 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 hysterectomierten Frauen erfolgen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Patientinnen, die vorher mit oralen Oestrogenen 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. Grundsätzlich sollte beachtet werden, daß zur Behandlung postmenopausaler Symptome die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden ist.

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 nichtzyklische Anwendung von Gynokadin Dosiergel kann in den Fällen, in denen die Anzeichen von Oestrogenmangel 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 Abbruchsblutungen kommen.

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

Beim Herunterdrücken des Dosierknopfes 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 2,5 g Gel (2 Dosierungseinheiten) sollte jeweils auf den gesamten Arm einschließlich Schulter (ca. 1500 cm²) 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

Gynokadin Dosiergel darf nicht angewendet werden bei

- bekanntem bestehenden oder früherem Brustkrebs bzw. einem entsprechenden Verdacht,
- bekanntem oestrogenabhängigen malignen Tumor bzw. einem entsprechenden Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom),
- früheren idiopathischen oder akuten venösen thromboembolischen Erkrankungen (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),
- bestehender oder erst kurze Zeit zurückliegender arterieller thromboembolischer Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt),
- nicht abgeklärten vaginalen Blutungen,

- unbehandelter Endometriumhyperplasie,
- akuter Lebererkrankung oder zurückliegender Lebererkrankung, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben,
- Porphyrie;
- bekannter 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 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 müssen darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt melden 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 müssen im Laufe der Hormonsubstitutionstherapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen müssen engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag und/oder 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 oestrogenabhängige 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.

onsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Ödemen, Durchblutungsstörungen, Tetanie sowie Multipler Sklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

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

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion,
- klinisch relevante Erhöhung des Blutdrucks,
- erstmaliges 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 Oestrogenstimulation kann zu einer prämaligen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher wird in Fällen, in denen aufgrund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde, die Gabe eines Gestagens zusätzlich zur Oestrogensersatztherapie 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 Oestrogene oder Oestrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet hatten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt (siehe "4.8 Nebenwirkungen"). Dieses zusätzliche Risiko steigt mit zunehmender Behandlungsdauer an, scheint jedoch innerhalb von fünf Jahren nach Beendigung der Behandlung auf das altersentsprechende Grundrisiko zurückzukehren. Bei Frauen mit einer kombinierten (Oestrogen-Gestagen) Hormonsubstitutionstherapie war das Risiko vergleichbar, möglicherweise auch höher als bei Frauen, die nur Oestrogene anwandten.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, daß Mammakarzinome, die während oder nach einer kürzlich beendeten HRT diagnostiziert wurden, weniger häufig Metastasen gebildet hatten als Mammakarzinome bei Frauen ohne HRT. Frauen, bei denen sich ein Mammakarzinom nach einer HRT entwickelte, tendierten zu Tumoren mit weniger aggressiven Charakteristika als an Mammakarzinom erkrankte Frauen, die keine Hormonersatztherapie erhalten hatten. Dieses erhöhte Risiko wurde überwiegend bei Frauen mit einem sehr schlanken oder normalen Körperbau festgestellt. Obwohl übergewichtige Frauen ein erhöhtes Risiko haben, an einem Mammakarzinom zu erkranken, erhöhte eine Hormonersatztherapie dieses Risiko nicht weiter.

Venöse Thromboembolie

Eine Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, z. B. 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 (bes-

ter Schätzer = 4) Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50 - 59 Jahren auf und zwischen 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.

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören eine entsprechende persönliche oder familiäre Belastung, ein erhebliches Übergewicht ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) sowie ein systemischer Lupus erythematosus (SLE). Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Patienten 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 Thromboembolie oder wiederholte Spontanaborte sollten zum Ausschluß einer thrombophilen Prädisposition abgeklärt werden.

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

Das VTE-Risiko kann bei längerer Immobilisierung, einem schwereren Trauma oder einer größeren Operation zeitweilig erhöht sein. Wie bei allen postoperativen Patienten müssen 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. Die Behandlung sollte 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 (z. B. 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 Oestrogenen 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.

Daher ist es unklar, ob diese Ergebnisse auch auf andere HRT-Arzneimittel übertragen werden können.

Schlaganfall

In einer großen klinischen Studie (WHI-Studie) wurde ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (als sekundärer Endpunkt) bei gesunden Frauen während einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten Oestrogenen und Medroxyprogesteronacetat gefunden. Nach einer Analyse neuerer 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 Oestrogene und MPA 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 zwi-

schen 60 und 69 Jahren 1 bis 9 (bester Schätzer = 4). Es ist nicht bekannt, ob dieses erhöhte Risiko auch mit anderen HRT-Arzneimitteln assoziiert ist.

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung (mindestens 5 - 10 Jahre) von Oestrogenmonoarzneimitteln 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 Oestrogen-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 Oestrogene 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. Barbexaclon, 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 Oestrogenmetabolismus induzieren.

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

Klinisch kann ein erhöhter Oestrogenmetabolismus zu einer verminderten oestrogenen Wirkung und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

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

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für eine Anwendung von Gynokadin Dosiergel in der Schwangerschaft und während der Laktation gibt es keine Indikation.

Tritt unter der Anwendung von Gynokadin Dosiergel eine Schwangerschaft ein, muß die Behandlung sofort abgebrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

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 Oestrogenüberdosierung und können durch eine Dosisreduktion beseitigt werden.

Seiten

- Migräneartige Kopfschmerzen oder Magen-Darmbeschwerden wie Übelkeit und Blähungen.
- Die Behandlung mit Oestrogenen kann die Entstehung einer Mastopathie fördern.
- Brustkrebs.
Das Risiko von Brustkrebs wächst mit der Dauer einer Hormonsubstitutionstherapie. Die beste Risikoabschätzung besagt laut epidemiologischen Studien (51 epidemiologische Studien aus den 70er Jahren bis Anfang der 90er Jahre durchgeführt und in einer Reanalyse dargestellt sowie weitere Studien jüngerer Datums), daß ohne Anwendung von Arzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie etwa 45 von 1.000 Frauen zwischen ihrem 50sten und 70sten Lebensjahr eine Brustkrebsdiagnose zu erwarten haben. Es wird geschätzt, daß bei Frauen in der entsprechenden Zeitspanne, die gegenwärtig eine Hormonsubstitutionstherapie erhalten oder vor kurzem erhalten haben, bei 5jähriger Behandlungsdauer 1 bis 3 zusätzliche Fälle pro 1.000 Frauen auftreten (bester Schätzer = 2), bei 10jähriger Behandlungsdauer 3 bis 9 (bester Schätzer = 6) und bei 15jähriger Behandlungsdauer 5 bis 20 (bester Schätzer = 12). Unabhängig vom Alter der Frauen bei Beginn einer Hormonsubstitutionstherapie ist die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle ungefähr gleich (dies gilt nur für den Altersbereich von 45 bis 65 Jahren) (s. "4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").
- Oestrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumoren, z. B. Endometriumkarzinom.
- Herzinfarkt.
- Schlaganfall.
- Venöse thromboembolische Ereignisse, z. B. Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolien (VTE). Diese treten bei Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie häufiger auf als bei Nicht-Anwenderinnen dieser Behandlung. (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 Neuanpassung der Kontaktlinsen.
- Unter der Behandlung mit Oestrogenen 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 Oestrogendosen 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:

Oestrogene

ATC-Code: G03CA03

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Wirkungen von Estradiol beruhen wie bei allen anderen Oestrogenen 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, Mammæ, 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 Calci-

umbilanz durch Förderung von intestinaler Resorption und Einbau in die Knochensubstanz beteiligt.

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. Bei Auftragung von 1,5 mg Estradiol (entspr. 2,5 g Gel) lag der mittlere Estradiolspiegel im Bereich von 60 - 80 pg/ml mit Maxima (Einzelwerte) um ca. 200 pg/ml und Minima (Einzelwerte) um 20 pg/ml. Jede Frau erreicht dabei einen eigenen, über die Beobachtungszeit relativ konstant bleibenden Serumspiegel.

Für freies Estron wurden im Steady State im Mittel ca. 50 pg/ml, maximal (Einzelwerte) ca. 75 pg/ml und minimal (Einzelwerte) um ca. 35 pg/ml gemessen. Dies entspricht einem Estron : Estradiol - Verhältnis von ca. 1 und damit dem physiologischen Bereich bei fertilen Frauen vor der Menopause.

Vergleichbare Blutspiegel treten nach p.o.-Gabe von mikronisiertem Estradiol bzw. bei transdermalen Anwendung von Estradiolpflaster auf. Allerdings wird das Estron : Estradiol - Verhältnis von 1 - 1,5 nur bei letzterem erreicht, bei p.o.-Gabe dagegen weit überschritten.

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. Dies gilt auch für die Werte bei Anwendung von 5 g Gynokadin Dosiergel, wobei hier bei gleicher Auftragsfläche wie bei Gabe von 2,5 g Gel um ca. 70 % höhere Blutspiegelwerte erreicht werden.

Die intra- und interindividuellen Schwankungen der Serumkonzentrationen sind erheblich und liegen im gleichen Bereich wie nach oraler Gabe von Estradiol oder Anwendung von Estradiol-Pflaster.

Während 14 Tagen mit täglicher Anwendung von Gynokadin Dosiergel ändert sich der Prozentsatz der verfügbaren Estradiolmenge nur geringfügig, so daß bei Dauermedikation von einer gut reproduzierbaren Bioverfügbarkeit (von ca. 6 %) ausgegangen werden kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Estradiol ist ein körpereigenes Hormon, das in der medizinischen Wissenschaft seit vielen Jahren bekannt und erprobt ist und zu dem umfangreiche Erfahrungen und Daten publiziert sind.

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

Akute und chronische Toxizität

Die akute Toxizität von Estradiolvalerat nach oraler Aufnahme ist gering, mehr als 1 g/kg werden ohne ernste Symptome vertragen. In Studien zur Toxizität des Estradiolvalerats nach wiederholter Gabe wurde eine Reihe von Befunden erhoben - u. a. erhöhte Mortalität, hämatologische Störungen, Gewichtsabnahme der Gonaden, Hypophysentumoren, die nach den bisherigen Erfahrungen nicht prädiktiv für die klinische Therapie sind.

Die mit Gynokadin Dosiergel selbst durchgeführten Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen zeigen, daß akute toxische Wirkungen aus der bestimmungsgemäßen oder auch fehlerhaften Anwendung von Gynokadin Dosiergel nicht zu erwarten sind.

Dermal aufgetragene Dosen von umgerechnet 16 - 32 µg/kg Estradiol über 4 Wochen wurden von Kaninchen lokal und systemisch ebenso gut vertragen wie 100 µg/kg dermal über 5 Tage oder einmalig 800 - 1000 µg/kg von Mäusen, 25 - 75 µg/kg dermal über 3 - 4 Wochen von Ratten oder 1,5 - 4 mg/kg nach mehrfacher Auftragung auf die Haut von Meerschweinchen.

Bei diesen Versuchen traten weder Todesfälle, lokale Unverträglichkeiten, noch behandlungsbedürftige klinische Symptome auf. Lediglich ein signifikanter Anstieg des Uterusgewichts mit den typischen morphologischen Veränderungen einer Oestrogenstimulierung war zu beobachten.

Dermal aufgetragenes Gynokadin Dosiergel hat weder antigene noch phototoxische oder photosensibilisierende Wirkungen.

Nach den Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von Gynokadin Dosiergel an Kaninchen kann das Präparat als primär nicht hautreizend angesehen werden. Die gute lokale Verträglichkeit konnte auch am Menschen, selbst unter tropischen Bedingungen, voll bestätigt werden.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Die Mehrzahl der Untersuchungen zur Mutagenität von Estradiol verlief negativ. Aus einigen Tests gibt es bei Verwendung hoher Konzentrationen Hinweise auf eine Induktion von Aneuploidie und Chromosomenaberrationen.

In In vitro-Tests zum Nachweis krebserregender Wirkungen induzierte Estradiol Zelltransformationen. Es ist unklar, inwieweit diese Wirkungen zu der im Tierversuch beobachteten Tumorigenität beitragen.

In 2-Jahres-Studien mit oraler Gabe von Estradiolvalerat wurden bei Ratten vermehrt Hypophysenadenome sowie benigne und maligne Mammatumoren beobachtet.

Allgemein vermehren Estradiol und seine Ester die Häufigkeit von Hypophysen- und Mammatumoren bei Ratten und Mäusen, von Nierentumoren bei Hamstern sowie urogenitalen, testikulären und lymphoiden Tumoren bei Mäusen. Mit Estradiolestern wurde tierexperimentell ebenfalls eine promovierende Wirkung auf chemisch induzierte Lebertumoren gefunden.

Die Möglichkeit, daß die länger dauernde Anwendung von Oestrogenen auch beim Menschen mit einem erhöhten tumorigenen Risiko einhergeht, ist in Betracht zu ziehen. Eine Vermehrung der Häufigkeit von Endometriumkarzinomen bei Frauen mit Uterus durch Oestrogengabe ohne zusätzliche Gestagenbehandlung ist heute unumstritten. Daneben ist die Anwendung von Oestrogenen und Oestrogen-Gestagen-Kombinationen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms verbunden, das mit zunehmender

der Behandlungsdauer ansteigt (s. "4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" und "4.8. Nebenwirkungen").

Standard-Langzeitversuche zur Kanzerogenese von Gynokadin Dosiergel fehlen. Die bisherigen Untersuchungen von postmenopausalen Frauen nach Langzeittherapie mit Gynokadin Dosiergel ergaben keine Hinweise auf progressive histopathologische Veränderungen an Vaginal- und Zervix-Abstrichen sowie Endometrium.

Reproduktionstoxizität

Bei subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung hat Estradiolvalerat bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt.

Über Mißbildungen des Urogenitaltraktes nach Gabe von Estradiol an Ratten am Tag 19 post coitum wurde berichtet.

Nach subkutaner Gabe von Estradiol post partum entwickelten sich bei Mäusen später vaginale bzw. uterine Tumoren.

Die geringen Erfahrungen mit der Anwendung von Estradiol beim Menschen während Schwangerschaft und Stillzeit ergaben bislang keine Hinweise auf Fehlbildungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Carbomer; Ethanol; 2,2',2''-Nitrilotriethanol; gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Die Lagerungstemperatur soll 25 °C nicht übersteigen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dosierspender

OP mit 80 g Gel (N 2)

OP mit 240 g Gel (3 x 80 g) (N 3)

6.6 Hinweise für die Handhabung

Es gibt keine speziellen Anwendungsvorschriften

7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Dr. Kade / Besins Pharma GmbH

Rigistraße 2

D - 12277 Berlin

Telefon: (030) 720 82-0

Telefax: (030) 720 82-200

eMail: Info@kade.de

8. Zulassungsnummer

31673.00.00

9. Datum der Zulassung

17.09.1997

10. Stand der Information

April 2003

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig