

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linoladiol N

0,01 g/100 g vaginální krém

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

100 g krému obsahuje estradiolum hemihydricum 0,01033 g (odpovídá estradiolum 0,01 g)

*Pomocné látky se známým účinkem: cetylstearylalkohol*

*Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1*

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální krém.

Bílý až slabě nažloutlý krém, se slabým charakteristickým zápachem.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogenů u postmenopauzálních žen.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

K zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních symptomů se má používat nejnižší účinná dávka po nejkratší možnou dobu (viz také bod 4.4).

Způsob podání: krém pro vaginální podání

Přípravek Linoladiol N by měl být podáván aplikátorem.

Před odchodem na lůžko se zavádí jedna dávka z plného aplikátoru (= 2 g krému). V prvním týdnu léčby by se měl přípravek Linoladiol N aplikovat každý druhý den, tj. ve 48hodinových intervalech, a poté dvakrát týdně (udržovací dávka). Aplikátor je nutné po každém použití očistit teplou vodou.

Léčba může být zahájena v kterýkoli vhodný den.

Maximální doba trvání léčby je 4 týdny.

U dlouhodobé léčby nebo opakovaných léčebných kúr není známa bezpečnost pro endometrium. Vzhledem k tomu, že při léčbě přípravkem Linoladiol N dochází k systémové expozici, nedoporučuje se léčba trávající déle než 4 týdny. Jestliže symptomy trvají déle než 4 týdny, je nutné zvážit alternativní terapii.

Jestliže dojde k nečekanému krvácení, léčba přípravkem Linoladiol N musí být pozastavena do doby, než se objasní příčina tohoto krvácení (viz bod 4.4 týkající se bezpečnosti pro endometrium).

Jestliže dojde k vynechání dávky, je dávku nutné podat, jakmile si pacientka vzpomene. Je nutné se vyvarovat zdvojování dávek.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

### 4.3 Kontraindikace

Přípravek Linoladiol N se nesmí používat v následujících případech:

- známý nebo dříve diagnostikovaný karcinom prsu nebo podezření na něj,
- známé estrogen-dependentní maligní nádory (např. karcinom endometria) nebo podezření na něj,
- nediodagnostikované krvácení z genitálií,
- neléčená hyperplazie endometria,
- žilní tromboembolie (trombóza hlubokých žil, plicní embolie) v minulosti nebo v současnosti,
- známé trombofilní poruchy (např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4),
- aktivní nebo nedávné arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu),
- akutní onemocnění jater nebo onemocnění jater v anamnéze, pokud nedošlo k normalizaci testů jaterních funkcí,
- známá přecitlivělost na léčivé látky nebo některou z pomocných látek,
- porfyrie.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hormonální substituční terapie postmenopauzálních symptomů by se měla zahajovat pouze u symptomů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je nutné minimálně jednou ročně provést pečlivé zhodnocení rizik a přínosů a hormonální substituční terapie by měla pokračovat, pouze pokud přínosy převyšují rizika.

Přípravek Linoladiol N se nesmí používat u pacientek, které jsou léčeny systémovou hormonální substituční terapií.

Během léčby přípravkem Linoladiol N dojde po každé aplikaci k přechodnému zvýšení hladiny estradiolu v plazmě nad úroveň fyziologického rozmezí u postmenopauzálních žen. Z bezpečnostních důvodů je proto maximální doba trvání léčby omezena na 4 týdny. Kvůli možným systémovým účinkům je nutná ostražitost.

#### Lékařské vyšetření/sledování

Před zahájením nebo znovuzahájením hormonální terapie je nutné získat úplnou osobní i rodinnou zdravotní anamnézu. Podle anamnézy by se mělo řídit tělesné vyšetření (včetně vyšetření pánevního dna a vyšetření prsů) a také kontraindikace a upozornění pro použití. Během léčby se doporučují pravidelné kontroly, jejichž frekvence a povaha budou individuálně přizpůsobeny dané ženě. Ženy by měly být instruovány, které změny týkající se prsů mají hlásit lékaři či sestře. V souladu se současnou akceptovanou screeningovou praxí by mělo být

provedeno vyšetření se zapojením vhodných zobrazovacích nástrojů, např. mamografie, které by mělo být modifikováno podle klinických potřeb jednotlivých pacientek.

Farmakokinetický profil přípravku Linoladiol N ukazuje, že během léčby dochází k systémové absorpci estradiolu v koncentracích, které jsou přechodně nad úroveň postmenopauzálních hodnot (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že se jedná o přípravek hormonální substituční terapie, je nutné zvážit následující okolnosti:

#### Onemocnění, která vyžadují dohled

Pacientka by měla být bedlivě sledována, pokud se objeví nebo pokud se v minulosti objevilo kterékoli z následujících onemocnění a/nebo pokud se toto onemocnění zhoršilo během těhotenství nebo předchozí hormonální léčby. Je nutné vzít v úvahu, že během léčby estrogeny se mohou vrátit či zhoršovat zejména tato onemocnění:

- leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza,
- rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže),
- rizikové faktory estrogen-dependentních nádorů, např. příbuzná prvního stupně s karcinomem prsu,
- hypertenze,
- jaterní onemocnění (např. adenom jater),
- diabetes mellitus s postižením cév či bez něj,
- cholelitiáza,
- migréna nebo (závažná) bolest hlavy,
- systémový lupus erythematosus,
- hyperplazie endometria v anamnéze (viz dále),
- epilepsie,
- astma,
- otoskleróza.

Během léčby přípravkem Linoladiol N dojde po každé aplikaci ke zvýšení hladiny estrogenů v plazmě nad úroveň fyziologického rozmezí u postmenopauzálních žen. Z bezpečnostních důvodů je proto maximální doba trvání léčby omezena na 4 týdny. Kvůli možným systémovým účinkům je nutná ostražitost.

Přípravek Linoladiol N se nesmí používat u pacientek, které jsou léčeny systémovou hormonální substituční terapií.

#### Důvody pro okamžité ukončení léčby

Terapie by měla být ukončena v případě, že dojde k odhalení kontraindikace nebo nastanou následující situace:

- žloutenka či zhoršení jaterních funkcí,
- významný vzestup krevního tlaku,
- nový nástup bolestí hlavy typu migrény,
- těhotenství.

### Hyperplazie nebo karcinom endometria

Ženy s intaktní dělohou s abnormálním krvácením neznámé etiologie nebo ženy s intaktní dělohou, které již byly dříve léčeny estrogены bez opozice, by měly být vyšetřovány zvláště pečlivě, aby se před zahájením léčby přípravkem Linoladiol N vyloučila hyperstimulace/malignita endometria.

U žen s intaktní dělohou je při podávání samotných estrogenů po delší dobu zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria. Udávané zvýšení rizika karcinomu endometria mezi uživatelkami systémové terapie obsahující pouze estrogены je v porovnání se ženami, které tuto terapii neužívají, 2násobné až 12násobné v závislosti na době trvání léčby i na dávce estrogenů. Po ukončení léčby přetrvává zvýšená úroveň rizika po dobu minimálně 10 let.

Bezpečnost dlouhodobého (delšího než rok) nebo opakovaného používání lokálního vaginálně podávaného estrogenu pro endometrium není jistá. Proto je před opakovanou 4týdenní léčebnou kúrou přípravkem Linoladiol N nutné léčbu přezkontrolovat, přičemž speciální pozornost je nutné věnovat symptomům hyperplazie nebo karcinomu endometria.

Jestliže se kdykoli během terapie objeví krvácení nebo špinění, je nutné prozkoumat příčinu, což může zahrnovat provedení endometriální biopsie pro vyloučení endometriální malignity.

Ženu je nutné instruovat, aby se v případě krvácení nebo špinění během léčby přípravkem Linoladiol N obrátila na svého lékaře.

Estrogenní stimulace bez opozice může vést k premalignní nebo maligní transformaci reziduálních fokusů endometriózy. Při používání tohoto přípravku u žen, které podstoupily hysterektomii z důvodu endometriózy, je proto doporučena obezřetnost, zvláště je-li u nich známa přítomnost reziduální endometriózy.

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

### Karcinom prsu

Důkazy celkově naznačují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogenagenní hormonální substituční terapii a možná také hormonální substituční terapii obsahující pouze estrogены, přičemž toto riziko je závislé na době užívání hormonální substituční terapie.

Studie WHI nezjistila zvýšené riziko karcinomu prsu u žen s hysterektomií užívajících hormonální substituční terapii obsahující pouze estrogены. Pozorovací studie udávají většinou malý vzestup rizika diagnózy karcinomu prsu, které je výrazně nižší než u uživatelky estrogenagenních kombinací.

Zvýšené riziko je zřejmě během několika let užívání, ale během několika (maximálně pěti) let po ukončení léčby se vrací k výchozím hodnotám.

Vztah mezi rizikem karcinomu prsu a lokální vaginální estrogenovou terapií není jasný.

Hormonální substituční terapie, zejména kombinovaná estrogenagenní léčba, zvyšuje hustotu mamografických snímků, což může negativně ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

### Karcinom vaječníku

Karcinom vaječníku je mnohem vzácnější než karcinom prsu. Dlouhodobé užívání (minimálně 5–10 let) přípravků hormonální substituční terapie obsahujících pouze estrogены je spojeno s mírně zvýšeným rizikem karcinomu vaječníku. Některé studie včetně studie WHI naznačují,

že dlouhodobé užívání kombinované hormonální substituční terapie s sebou může nést podobné nebo mírně nižší riziko (viz bod 4.8).

Vztah mezi rizikem karcinomu vaječníku a místní vaginální estrogenovou terapií není jasný.

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

### Žilní tromboembolie

Hormonální substituční terapie je spojena s 1,3–3násobným zvýšením rizika rozvoje žilní tromboembolie (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální substituční terapie než později.

Pacientky se známými trombofilními stavy mají zvýšené riziko VTE a hormonální substituční terapie může toto riziko zvyšovat. Hormonální substituční terapie je proto u těchto pacientek kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávané rizikové faktory VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, větší chirurgický výkon, déletrvající imobilizaci, obezitu (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), těhotenství / poporodní období, systémový lupus erythematoses (SLE) a nádorová onemocnění. Ohledně možné role křečových žil u VTE neexistuje konsensus.

Vztah mezi žilní tromboembolií a lokální vaginální estrogenovou terapií není jasný.

Stejně jako u všech pacientů po chirurgickém výkonu je nutné zvážit preventivní opatření k pooperační prevenci VTE. Pokud má po elektivním chirurgickém výkonu následovat déletrvající imobilizace, je doporučeno hormonální substituční terapii 4 až 6 týdnů předem dočasně pozastavit. Léčba by neměla být obnovena, dokud u ženy nedojde k úplné mobilizaci.

Ženám bez VTE v osobní anamnéze, ale s příbuznou osobou prvního stupně s trombózou v anamnéze v mladém věku by měl být po pečlivém vysvětlení tohoto omezení nabídnut screening (screeningem je zjištěna pouze určitá část tromboembolických defektů).

Jestliže je u rodinných příslušníků zjištěn trombofilní defekt segregující s trombózou, nebo jestliže je defekt „závažný“ (např. deficit antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo jejich kombinace), je hormonální substituční terapie kontraindikována.

U žen, které již užívají chronickou antikoagulační léčbu, je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik použití hormonální substituční terapie.

Jestliže se po zahájení terapie rozvine VTE, je nutné podávání léčiva ukončit. Pacientkám je nutné doporučit, aby se okamžitě obrátily na lékaře, jestliže si uvědomí některý z možných symptomů tromboembolie (např. bolestivý otok nohy, náhlou bolest na hrudi, dušnost).

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

### Onemocnění věnčitých tepen (CAD)

Randomizované kontrolované studie ochrany proti infarktu myokardu u žen s existujícím onemocněním věnčitých tepen či bez něj, které užívaly estrogestagenní kombinaci nebo samotné estrogeny, nepřinesly žádné důkazy.

Údaje z randomizovaných kontrolovaných studií nezjistily zvýšené riziko CAD u žen po hysterektomii užívajících terapii obsahující pouze estrogeny.

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

### Ischemická mozková příhoda

Kombinovaná estrogestagenní terapie i terapie obsahující pouze estrogeny jsou spojeny s až 1,5násobným zvýšením rizika ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s časem od nástupu menopauzy. Protože je ale výchozí riziko mozkové příhody silně závislé na věku, celkové riziko mozkové příhody se u žen užívajících hormonální substituční terapii zvyšuje s věkem.

Vztah mezi ischemickou mozkovou příhodou a nízkodávkovou lokální vaginální estrogenovou terapií není jasný.

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (hormonální substituční terapie) a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

### Další onemocnění

Estrogeny mohou způsobit zadržování tekutin, a proto je nutné pečlivě sledovat pacientky se srdeční nebo renální dysfunkcí.

Ženy s preexistující hypertriglyceridémií je nutné během estrogenové substituční nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovat, protože u estrogenové terapie byly v případech tohoto onemocnění hlášeny vzácné případy vysokého zvýšení hladin triglyceridů v plazmě vedoucí k pankreatitidě.

Vztah mezi preexistující hypertriglyceridémií a nízkodávkovou lokální vaginální estrogenovou terapií není znám.

Estrogeny zvyšují hladinu vazebného globulinu pro tyroxin (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny cirkulujících hormonů štítné žlázy (naměřené pomocí jodu vázaného na bílkoviny (PBI)), hladiny T4 (kolonou nebo radioimunoanalyticky) nebo hladiny T3 (radioimunoanalyticky). Hodnota T3RU (T3 resin uptake) je snížena, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 jsou nezměněny. V séru mohou být zvýšeny další vazebné proteiny, tj. globulin vážící kortikoidy (CBG), globulin vážící pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšené cirkulující hladině kortikosteroidů, respektive pohlavních steroidních hormonů. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů se nemění. Mohou být zvýšené i další plazmatické proteiny (angiotensinogen / reninový substrát, alfa-1-antitrypsin, ceruloplazmin).

Hormonální substituční terapie nezlepšuje kognitivní funkce. Studie WHI přinesla určité důkazy zvýšeného rizika možného vzniku demence u žen, které začínají užívat kombinovanou hormonální substituční terapii nebo hormonální substituční terapii obsahující pouze estrogeny po 65. roku věku.

Ve vzácných případech byly po použití hormonálních látek, např. těch, které jsou obsaženy v přípravku Linoladiol N, pozorovány benigní nádory a v ještě vzácnějších případech maligní nádory jater, což vedlo k izolovaným případům život ohrožujícího nitrobršního krvácení. V případě stížnosti pacientky na silnou bolest v horní části břicha, při zvětšení jater, nebo pokud se objeví příznaky nitrobršního krvácení, je v rámci diferenciální diagnostiky nutné zvážit nádor jater.

### Poznámka:

Intravaginální aplikátor může způsobit malé místní poranění, zejména u žen se závažnou vaginální atrofíí.

Přípravek Linoladiol N se nesmí používat bezprostředně před pohlavním stykem nebo jako lubrikant, aby se zabránilo možným nežádoucím účinkům u partnera.

Používání přípravku Linoladiol N spolu s latexovými výrobky (např. kondomy, pesary) může omezit funkčnost těchto výrobků a tak snížit jejich spolehlivost, protože přípravek Linoladiol N obsahuje pomocné látky (další složky, zejména stearáty).

Cetylstearylalkohol může způsobit místní podráždění kůže (např. kontaktní dermatitidu).

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce přípravku Linoladiol N s jinými léčivými přípravky nebyly zkoumány.

Metabolismus estrogenů může být nicméně zvýšen při současném použití látek, o kterých je známo, že indukují enzymy metabolizující léčiva, specificky enzymy cytochromu P450, např. látek s antikonvulzivním účinkem (např. fenobarbitalu, fenytoinu, karbamazepinu) a protiinfekčních přípravků (např. rifampicinu, rifabutinu, nevirapinu, efavirenzu).

Ritonavir a nelfinavir, ačkoli se jedná o silné inhibitory, naopak vykazují při současném použití se steroidními hormony indukční vlastnosti. Metabolismus estrogenů může být indukován i bylinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Z klinického hlediska může zvýšený metabolismus estrogenů vést ke sníženému účinku a změnám v profilu děložního krvácení.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Přípravek Linoladiol N není indikován během těhotenství. Jestliže během léčby přípravkem Linoladiol N pacientka otěhotní, je nutné léčbu okamžitě ukončit. Výsledky většiny dosavadních epidemiologických studií relevantních z hlediska neúmyslné expozice plodu estrogenům neukazují na teratogenní ani fetotoxický účinek.

##### Kojení

Přípravek Linoladiol N se nesmí používat během kojení.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Linoladiol N pravděpodobně nemá účinek na pozornost nebo koordinaci.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky související s přípravkem Linoladiol N:

Třída orgánového systému (MedDRA)	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až < 1/100)	Velmi vzácné (< 1/10 000)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Přechodné, mírné lokální podráždění (např. pruritus, pálení) Mírný výtok	Kožní reakce z přecitlivělosti (alergický kontaktní ekzém)

S perorální a/nebo transdermální estrogenovou terapií jsou spojeny následující nežádoucí účinky (účinky třídy):

Třída orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10 (≥ 1 % a < 10 %	Méně časté > 1/1 000 až < 1/100 (> 0,1 % a < 1 %)
Infekce a infestace		Vaginitida, včetně vaginální kandidózy
Poruchy imunitního systému		Přecitlivělost
Psychiatrické poruchy	Deprese	Změny libida, poruchy nálady
Poruchy nervového systému		Závrať, bolest hlavy, migréna, úzkost
Poruchy oka		Nesnášenlivost kontaktních čoček
Cévní poruchy		Žilní trombóza, plicní embolie
Gastrointestinální poruchy		Nevolnost, nadýmání, bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest		Onemocnění žlučníku
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	Chloasma/melasma, hirsutismus, pruritus, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň, onemocnění kostí	Artralgie, křeče dolních končetin	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Abnormální děložní krvácení (akutní krvácení / špinění), bolest prsů, citlivost prsů, zvětšení prsů, výtok z prsů, leukorea	



Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Otok
Vyšetření	Změny hmotnosti (nárůst či pokles); zvýšená hladina triglyceridů	

### Riziko karcinomu prsu

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

- U žen užívajících kombinovanou estrogenagenní terapii po dobu delší 5 let bylo popsáno až 2násobné zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu.
- Jakékoli zvýšené riziko u uživatelů terapie obsahující pouze estrogenu je podstatně nižší než riziko pozorované u uživatelů estrogenagenních kombinací.
- Úroveň rizika závisí na době trvání užívání (viz bod 4.4).
- Jsou předloženy výsledky největší randomizované placebem-kontrolované studie (WHI) a největší epidemiologické studie (MWS).

### **Studie MWS (Million Women Study) – odhadované dodatečné riziko karcinomu prsu po 5 letech užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Další případy na 1 000 uživatelů hormonální substituční terapie během 5letého období*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 uživatelů hormonální substituční terapie - 5 let (95% CI)
		Hormonální substituční terapie obsahující pouze estrogenu	
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
		Estrogenagenní kombinace	
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

\* Vzhledem k výchozí míře incidence v rozvinutých zemích.  
# Celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale zvyšuje se s rostoucí dobou užívání.  
Poznámka: Protože výchozí incidence karcinomu prsu se napříč zeměmi EU liší, bude se také proporcionálně měnit počet dalších případů karcinomu prsu.

### **Studie WHI v USA - dodatečné riziko karcinomu prsu po 5letém užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen rameno s placebem během 5letého období*	Poměr rizik a 95% interval spolehlivosti	Další případy na 1 000 uživatelů hormonální substituční terapie - 5 let (95% CI)
		Pouze ekvinní konjugované estrogenu (CEE)	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
		Estrogen CEE + MPA a progestagen <sup>§</sup>	
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

\* WHI studie u žen bez dělohy, která neukázala vzestup rizika karcinomu prsu.

§ Když byla analýza omezena na ženy, které před studií hormonální substituční terapii neužívaly,

<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	<b>Incidence na 1 000 žen rameno s placebem během 5letého období*</b>	<b>Poměr rizik a 95% interval spolehlivosti</b>	<b>Další případy na 1 000 uživatelů hormonální substituční terapie - 5 let (95% CI)</b>
------------------------------	---	---	---

během prvních 5 let léčby nedošlo ke zjevnému zvýšení rizika: po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které hormonální substituční terapie neužívaly.

#### Hyperplazie nebo karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou je při podávání samotných estrogenů po delší dobu zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria. Viz body 4.2 a 4.4.

#### Karcinom vaječníku

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Dlouhodobé užívání přípravků hormonální substituční terapie obsahujících pouze estrogeny i kombinovanou estrogenestagenní hormonální substituční terapii je spojeno s mírným zvýšením rizika karcinomu vaječníku. Ve studii MWS (Million Women Study) vedlo 5leté užívání hormonální substituční terapie k 1 případu navíc na 2 500 uživatelů.

#### Riziko žilní tromboembolie

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Hormonální substituční terapie je spojena s 1,3–3násobným zvýšením relativního rizika rozvoje žilní tromboembolie (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální substituční terapie (viz bod 4.4). Jsou předloženy výsledky studie WHI.

#### **Studie WHI – Dodatečné riziko VTE po pětiletém užívání**

<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	<b>Incidence na 1 000 žen rameno s placebem po dobu 5 let</b>	<b>Poměr rizik a 95% interval spolehlivosti</b>	<b>Další případy na 1 000 uživatelů</b>
<b>Pouze perorální estrogeny*</b>			
50–59	7	1,2(0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Perorální estrogenestagenní kombinace</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Studie u žen bez dělohy

#### Riziko onemocnění věnčitých tepen

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Riziko onemocnění věnčitých tepen je mírně zvýšeno u uživatelů kombinované estrogenestagenní hormonální substituční terapie starších 60 let (viz bod 4.4).

#### Riziko ischemické mozkové příhody

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu.

Používání terapie obsahující pouze estrogeny i estrogeny i estrogeny je spojeno s až 1,5násobným zvýšením relativního rizika ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody není během užívání hormonální substituční terapie zvýšeno.

Toto relativní riziko není závislé na věku nebo na době užívání, ale jelikož výchozí riziko silně závisí na věku, zvyšuje se celkové riziko mozkové příhody u žen, které užívají hormonální substituční terapii, s věkem, viz bod 4.4.

#### **Kombinace studií WHI – dodatečné riziko ischemické mozkové příhody\* po 5 letech užívání**

<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	<b>Incidence na 1 000 žen rameno s placebem po dobu 5 let</b>	<b>Poměr rizik a 95% interval spolehlivosti</b>	<b>Další případy na 1 000 uživatelů po dobu 5 let</b>
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Nebylo rozlišováno mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

V souvislosti s estrogeny léčbou byly hlášeny další nežádoucí účinky. Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice a není známo, nakolik platí pro lokální léčbu:

- poruchy kůže a podkožní tkáně: erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura,
- možná demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4),
- onemocnění žlučníku.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Po náhodném či úmyslném podání velkého množství přípravku Linoladiol N se mohou objevit nežádoucí účinky – např. gastrointestinální obtíže, nevolnost atd. Léčba je symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Přirozené a semisyntetické estrogeny, samotné.

ATC kód: G03CA03

Léčivá látka, syntetický 17 $\beta$ -estradiol, je chemicky a biologicky identická s endogenním lidským estradiolem.

Endogenní 17 $\beta$ -estradiol indukuje a udržuje primární i sekundární ženské pohlavní znaky. Biologický účinek 17 $\beta$ -estradiolu probíhá prostřednictvím řady specifických estrogenních receptorů. Komplex steroidních receptorů se váže na buněčnou DNA a indukuje syntézu specifických proteinů.

Na estrogenech závisí maturace vaginálního epitelu. Estrogeny zvyšují ve vaginálním stěru počet povrchových i intermediárních buněk a snižují počet bazálních buněk.

Estrogeny udržují vaginální pH v oblasti normálního rozmezí (4,5), což podporuje normální bakteriální flóru.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při vaginální aplikaci se estradiol vstřebává z vaginálního epitelu a vstupuje do krevního řečiště v koncentracích, které přechodně převyšují postmenopauzální rozmezí.

Následující hodnoty byly stanoveny po podání jedné dávky 2 g přípravku Linoladiol N, která je ekvivalentem 200  $\mu$ g E2:  $AUC_{0-\infty} = 887,5$  pg/ml\*h;  $AUC_{0-tz} = 799,5$  pg/ml\*h;  $C_{max} = 86,2$  pg/ml. Geometrický průměrný poločas E2 byl 5,05 hodiny, s vysokou interindividuální variabilitou. V jiné studii byly průměrné koncentrace estradiolu v séru při vstupu do studie a 31. den (tj. asi za 36 hodin po podání hodnoceného léčiva 29. den) ve skupině s přípravkem Linoladiol N 6,4 pg/ml, resp. 15,1 pg/ml a ve skupině s placebem 4,4 pg/ml, resp. 6,2 pg/ml.

Estradiol se v játrech a intestinálním traktu rychle metabolizuje na estron a následně na estriol. Konverze estradiolu na estriol je ireverzibilní. Přes 95 % estriolu se vylučuje močí, zejména ve formě glukuronidů.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

17 $\beta$ -estradiol je dobře známá látka. Předložené neklinické studie neposkytly vedle údajů již zařazených do dalších bodů souhrnu údajů o přípravku další údaje významné z hlediska klinické bezpečnosti.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitan-stearát (E491), benzylalkohol, cetyl-palmitát, oktyldodekanol, cetylstearylalkohol, dihydrát natrium-citrátu (E331), polysorbát 60, čištěná voda.

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před chladem a mrazem.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníková tuba s membránou a vnitřní ochrannou vrstvou, polyethylenový šroubovací uzávěr, plastový aplikátor, papírová krabička.

Velikosti balení: 25 g krému pro vaginální použití

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel  
Sudbrackstraße 56, 33611 Bielefeld, Německo

Tel.: +49 (0)521 8808 05

Fax: +49 (0)521 8808 334

E-mail: [info@wolff-arzneimittel.de](mailto:info@wolff-arzneimittel.de)

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

54/679/96-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15.2.1995

Datum posledního prodloužení registrace: 11.3.2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

11.3.2015