

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Линоладиол N 0,01 g/100 g крем

Linoladiol® N 0,01 g/100 g крем

0,001033 g естрадиол хемихидрат (еквивалентно на 0,01 g естрадиол) на 100 g крем.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Помощно вещество с известно действие: цетил стеарилов алкохол (Ph.Eur.) [на растителна основа].

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем за вагинална употреба.
Бял, мек крем.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на вагинална атрофия поради естрогенен дефицит при жени в постменопауза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За започване и възобновяване на лечението на постменопаузалните симптоми трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време (вж. също точка 4.4).

Път на въвеждане: крем за вагинално приложение

Linoladiol N трябва да се прилага с апликатор.

Една доза, пълен апликатор (= 2 g крем), се прилага преди лягане. През първата седмица на лечението Linoladiol N трябва да се прилага през ден, т.е. на 48-часови интервали, а след това два пъти седмично (поддържаща доза). Апликаторът трябва да се почиства с топла вода всеки път след употреба.

Лечението може да започне във всеки удобен ден.

Максималната продължителност на лечението е 4 седмици.

Безопасността за ендометриума при продължително лечение и многократни курсове на лечение не е известна. Като се има предвид, че по време на лечението с Linoladiol N настъпва значителна експозиция, не се препоръчва продължително лечение над 4 седмици. Ако след 4 седмици симптомите продължават, трябва да се обмислят други начини на лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9700437
Разрешение №	29868 / 17.06.2015
Одобрение №	/



При поява на неочаквано кървене, лечението с Linoladiol N трябва да се спре до изясняване на причината (вж. точка 4.4 относно безопасността за ендометриума).

Ако пациентката е пропуснала доза, тя трябва да се приложи възможно най-скоро. Прилагането на двойна доза трябва да се избягва.

Опитът при лечение на жени на възраст над 65 години е ограничен.

Педиатрична популация

Като предпазна мярка, Линоладиол N не може да се използва при деца или подрастващи.

4.3 Противопоказания

Linoladiol N не трябва да се използва в следните случаи:

- установен, прекаран или подозиран рак на гърдата
- установени или подозирани естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- недиагностицирано генитално кървене
- нелекувана ендометриална хиперплазия
- прекаран или настоящ венозен тромбемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- установени тромбофилни нарушения (напр. дефицит на протеин С, дефицит на протеин S или антитромбинов дефицит, вж. точка 4.4)
- активна или прекарана наскоро артериална тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)
- остро чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробно заболяване, при което чернодробните функционални показатели не са се нормализирали
- установена свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- порфирия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на постменопаузални симптоми ХЗТ трябва да бъде започната само при симптоми, които повлияват негативно качеството на живот. Във всички случаи най-малко веднъж годишно трябва да се прави внимателна преценка на рисковете и ползите и ХЗТ да се продължи само ако ползата надвишава риска.

Linoladiol N не трябва да се прилага при пациентки, които са лекувани със системна хормонозаместителна терапия (ХЗТ).

По време на лечението с Linoladiol N, след всяко приложение плазмените нива на естрадиол временно надвишават физиологичния диапазон при жени в постменопауза. Поради това, от съображения за безопасност, максималната продължителност на лечението е ограничена до 4 седмици. Изисква се внимание за възможни системни ефекти.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване или при възобновяване на хормоналната терапия трябва да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. Резултатите от физикалния преглед (включително на таза и млечните жлези) трябва да се интерпретират съобразно анамнезата, както и противопоказанията и предпазните мерки при употреба. По време на лечението е препоръчително да се извършват периодични прегледи, като честотата и естеството им се определят индивидуално за всяка жена. Жените трябва да бъдат съветвани за кои промени в гърдите е необходимо да съобщават на своя лекар или медицинска сестра. Трябва да се направят изследвания, включително подложка на образни изследвания, например мамография, според възприетите понастоящем скринингови практики, съобразени с клиничните нужди на пациентката.



Фармакокинетичният профил на Linoladiol N показва, че по време на лечението е налице системна абсорбция на естрадиол в концентрации, които водят до временно повишение на нивата му при жени в постменопауза (вж. точка 5.2). Тъй като обаче е продукт за ХЗТ, трябва да се има предвид следното:

Състояния, при които е необходимо наблюдение

Пациентката трябва да се наблюдава внимателно, ако някое от състоянията, изброени по-долу, съществува в момента, възникнало е в миналото и/или се е засилило по време на бременност или предишна хормонална терапия. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с естроген, а именно:

- лейомиома (фибромиоми на матката) или ендометриоза
- рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за рак на гърдата
- хипертония
- чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)
- захарен диабет със или без засягане на кръвоносните съдове
- холелитиаза
- мигрена или (силно) главоболие
- системен лупус еритематодес
- анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
- епилепсия
- астма
- отосклероза

По време на лечението с Linoladiol N, след всяко приложение плазмените нива на естрадиол се повишават над физиологичните при жени в постменопауза. Поради това, от съображения за безопасност, максималната продължителност на лечението е ограничена до 4 седмици. Изисква се внимание за възможни системни ефекти.

Linoladiol N не трябва да се прилага при пациентки, които са лекувани със системна хормонозаместителна терапия (ХЗТ).

Причини за незабавно спиране на терапията

Терапията трябва да се прекрати, ако се открие противопоказание и в следните случаи:

- жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- значително повишаване на кръвното налягане
- новопоявило се мигреноподобно главоболие
- бременност

Хиперплазия и рак на ендометриума

Преди започване на лечението с Linoladiol N, жени с интактна матка и необичайно кървене с неизвестна етиология или жени с интактна матка, лекувани в миналото с естрогени като самостоятелно лечение, трябва да се изследват особено внимателно с оглед изключване на хиперстимулация на ендометриума/малигнен ендометриален процес.

При жени с интактна матка самостоятелният прием на естрогени за продължителни периоди увеличава риска от ендометриална хиперплазия и поява на карцином. В зависимост както от продължителността на лечението, така и от дозата естроген съобщеното увеличение на риска от рак на ендометриума варира от 2 до 12 пъти при жени, които прилагат ХЗТ с лекарствени продукти за системно приложение, съдържащи само естроген, в сравнение с жените, които не прилагат ХЗТ. След спиране на лечението рискът остава повишен в продължение на поне 10 години.

Безопасността за ендометриума при продължителна (над една година) или многократна употреба на локален естроген, прилаган вагинално, не е изяснена. Поради това, преди да се повтори еднократно



4-седмичен курс на лечение с Linoladiol N, лечението трябва да се преразгледа, като се обърне специално внимание на симптоми на хиперплазия на ендометриума или поява на карцином.

Ако се появи кървене или зацапване в който и да е момент от терапията, трябва да се потърси причината, което може да наложи биопсия на ендометриума, за да се изключи малигнен ендометриален процес.

Жената трябва да се посъветва да се свърже със своя лекар, в случай че се появи кървене или зацапване по време на лечението с Linoladiol N.

Самостоятелната естрогенна стимулация може да доведе до преканцерозни състояния или злокачествени промени в остатъчните огнища на ендометриоза. Поради това при жени, претърпели хистеректомия поради ендометриоза, особено жени с установена остатъчна ендометриоза, се препоръчва повишено внимание при употребата на този продукт.

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Рак на гърдата

Общите данни предполагат повишен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи комбинацията естроген-прогестаген, а вероятно и ХЗТ с лекарствени продукти, съдържащи само естроген, който зависи от продължителността на приема на ХЗТ.

При изпитването WHI („Инициатива за здравето на жената“) не е установено повишение на риска от развитие на рак на гърдата при хистеректомирани жени, които прилагат ХЗТ само с естроген. Най-често в обсервационните проучвания се съобщава за леко повишение на риска от рак на гърдата, който е значително по-нисък, отколкото установения при жени, които използват комбинации естроген-прогестаген.

Повишеният риск става явен в рамките на няколко години употреба, но се връща до изходно ниво в рамките на няколко (най-много пет) години след спиране на лечението.

Връзката между риска от развитие на рак на гърдата и терапията с локален естроген, прилаган вагинално, не е изяснена.

ХЗТ, особено комбинираната естроген-прогестаген терапия, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на рака на гърдата.

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Рак на яйчника

Ракът на яйчника е много по-рядък от рака на гърдата. Смята се, че продължителната употреба (най-малко 5-10 години) на лекарствени продукти за ХЗТ, съдържащи само естроген, е свързан с леко повишен риск от рак на яйчника. Някои проучвания, включително изпитването WHI, показват, че продължителната употреба на комбинирани ХЗТ може да има подобен или малко по-нисък риск (вж. точка 4.8).

Връзката между риска от развитие на рак на яйчника и терапията с локален естроген, прилаган вагинално, не е изяснена.

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.



Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с 1,3-3 пъти по-висок риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Вероятността за поява на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно.

Пациентки с установени тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ и ХЗТ може да допринесе за увеличаване на този риск. Затова ХЗТ е противопоказана при тези пациентки (вж. точка 4.3).

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват употреба на естрогени, напреднала възраст, голяма хирургична операция, затлъстяване вследствие на продължителна имобилизация (ИТМ > 30 kg/m²), бременност/послеродов период, системен лупус еритематодес (СЛЕ) и рак. Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за развитието на ВТЕ.

Връзката между риска от развитие на венозен тромбоемболизъм и терапията с локален естроген, прилаган вагинално, не е изяснена.

При всички пациенти в постоперативен период трябва да се обмислят мерки за профилактика на ВТЕ след хирургичната намеса. В случай на планова операция, която трябва да бъде последвана от продължителна имобилизация, се препоръчва временно спиране на ХЗТ, 4 до 6 седмици по-рано. Лечението не трябва да се възобновява, докато жената не е напълно раздвижена.

При жени без лична анамнеза за ВТЕ, но с наличие на роднина по първа линия с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да се предложи скрининг след внимателно консултиране по отношение на неговите ограничения (чрез скрининг се идентифицират само част от тромбофилните дефекти).

Ако се идентифицира тромбофилен дефект, който се свързва с тромбоза при членове на семейството или ако дефектът е „тежък“ (напр. дефицит на антитромбин, дефицит на протеин S или дефицит на протеин C, или комбинация от дефекти) ХЗТ е противопоказана.

При жени, които вече са на постоянно антикоагулантно лечение, е необходима внимателна преценка на съотношението полза/риск от употребата на ХЗТ.

Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, приемът на лекарството трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат посъветвани веднага да се свържат със своя лекар, ако забележат наличието на потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Исхемична болест на сърцето (ИБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани изпитвания за предпазване от инфаркт на миокарда при жени със или без съществуваща ИБС, които са получили комбинирана терапия с естроген-прогестаген или лечение само с естроген.

Данни от рандомизирани контролирани изпитвания показват, че рискът от ИБС при хистеректомирани жени, прилагащи само терапия с естроген, не е повишен.

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Исхемичен инсулт

Комбинираната терапия естроген-прогестаген и самостоятелната терапия с естроген са свързани с до 1,5 пъти увеличение на риска от исхемичен инсулт. Относителният риск не се променя с възрастта или времето след настъпване на менопауза. Тъй като основният риск от инсулт е силно зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които прилагат ХЗТ, нараства с възрастта.

Връзката между риска от исхемичен инсулт и терапията с ниска доза локален естроген, прилаган вагинално, не е изяснена.



Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Други състояния

Тъй като естрогените могат да предизвикат задържане на течности, пациентките с нарушена сърдечна или бъбречна функция трябва да бъдат внимателно проследявани.

Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на заместителната терапия с естроген или на хормонозаместителната терапия, тъй като във връзка с терапията с естроген при такова състояние са наблюдавани редки случаи на значително повишение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит.

Връзката между предшестваща хипертриглицеридемия и терапията с ниски дози локален естроген, прилаган вагинално, не е известна.

Естрогените увеличават тироксин-свързващия глобулин (ТВГ), което води до повишаване на циркулиращия общ тиреоиден хормон (измерен чрез протеин-свързан йод (РВІ)), нивата на Т4 (чрез колонен или радиоимунологичен анализ) или нивата на Т3 (чрез радиоимунологичен анализ). Поглъщането на Т3 от смолата е намалено в резултат на увеличаване на ТВГ. Нивата на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и нивата на други свързващи протеини, например кортикоидсвързващия глобулин (СВГ), глобулина, свързващ половите хормони (SHBG), което води до съответно увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени протеини могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-І-антитрипсин и церулоплазмин).

ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Има някои доказателства от изпитването WHI за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65-годишна възраст са започнали да приемат комбинирана ХЗТ или ХЗТ само с естроген .

В редки случаи доброкачествени, а в още по-редки случаи злокачествени тумори на черния дроб, водещи до изолирани случаи на животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи, са наблюдавани след употреба на хормонални вещества като тези, съдържащи се в Linoladiol N. Ако се появят тежки оплаквания от горната част на корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминална хеморагия, при диференциалната диагноза трябва да се има предвид тумор на черния дроб.

Забележка:

Апликаторът за интравагинално приложение може да предизвика незначителна локална травма, особено при жени с тежка вагинална атрофия.

Linoladiol N не трябва да се прилага непосредствено преди полов акт или като лубрикант, за да се избегнат възможни нежелани реакции при партньора.

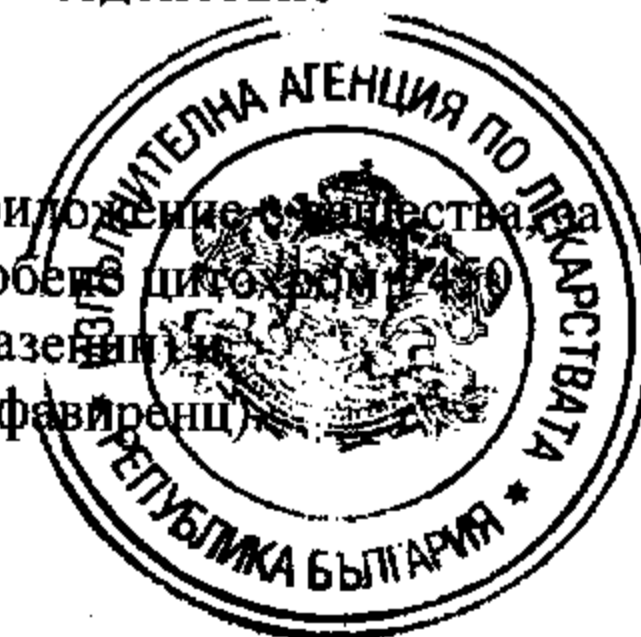
Съвместното приложение на Linoladiol N с латексови продукти (напр. презервативи, диафрагми) може да намали функционалността на тези продукти, като по този начин ги прави по-малко надеждни, тъй като Linoladiol N съдържа помощни вещества (други съставки, особено стеарати).

Цетилстеариловият алкохол може да предизвика локално дразнене на кожата (напр. контактен дерматит).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Метаболизмът на естрогените обаче може да се ускори при съвместно приложение с вещества, които е известно, че индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром Р450 ензимите, като антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни средства (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).



Въпреки че са известни като силни инхибитори, когато се прилагат съвместно със стероидни хормони, ритонавир и нелфинавир се проявяват като индуктори. Препарати от растителен произход, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*), могат да индуцират метаболизма на естрогените.

В клиничен аспект увеличеният метаболизъм на естрогените може да доведе до намален ефект и промени в профила на маточното кървене.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Linoladiol N не е показан по време на бременност. Ако по време на лечение с Linoladiol N настъпи бременност, лечението трябва веднага да се прекрати. Резултатите от повечето епидемиологични проучвания досега, свързани с непреднамерена експозиция на плода на естрогени, не показват тератогенен или фетотоксичен ефект.

Кърмене

Linoladiol N не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малка е вероятността Linoladiol N да има ефект върху вниманието и координацията.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

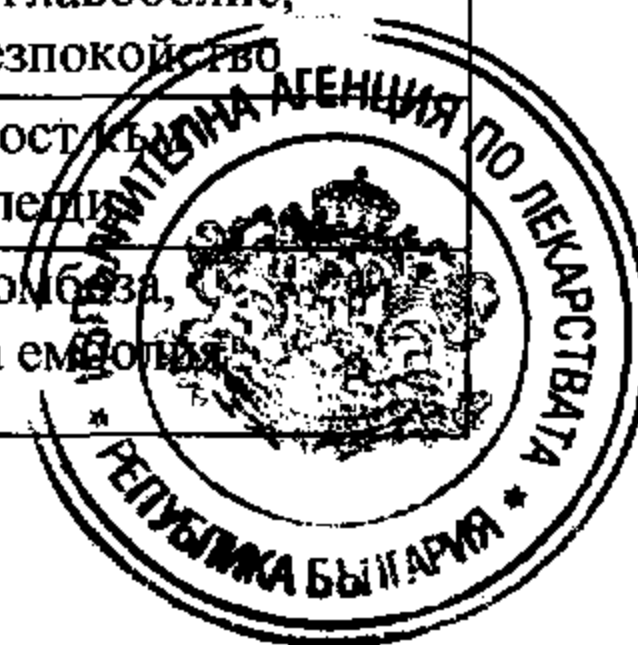
Постмаркетингов опит

Съобщени са следните нежелани реакции, свързани с Linoladiol N:

Системо-органен клас (MedDRA)	Чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Много редки ($< 1/10\ 000$)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Преходни, леко локално дразнене (напр. сърбеж, парене). Незначителен секрет	Кожна реакция на свръхчувствителност (алергична контактна екзема)

Следните нежелани реакции са свързани с перорална и/или трансдермална терапия с естроген (ефекти на класа):

Системо-органен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ($\geq 1\%$ и $< 10\%$)	Чести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$)
Инфекции и инфестации		Вагинит, включително вагинална кандидоза
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност
Психични нарушения	Депресия	Промени в либидото, промени в настроението
Нарушения на нервната система		Замаяност, главоболие, мигрена, безпокойство
Нарушения на очите		Непоносимост към контактни лещи
Съдови нарушения		Венозна тромбоза, белодробна емболия



Стомашно-чревни нарушения		Гадене, подуване на корема, коремна болка
Хепатобилиарни нарушения		Болест на жлъчния мехур
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Хлоазма/мелазма, прекомерно окосмяване, сърбеж, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Артралгия, крампи на краката	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Необичайно маточно кървене (пробивно кървене/зацапване), болка в гърдите, чувствителност на гърдите, уголемяване на гърдите, секреция от гърдите, бяло течение	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Оток
Изследвания	Промени в теглото (увеличение или намаление), повишение на триглицеридите	

Риск от рак на гърдата

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

- Съобщен е до 2 пъти по-висок риск от рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана терапия с естроген-прогестоген за повече от 5 години.
- Повишеният риск при жени, приемащи терапия само с естроген, е значително по-нисък от риска, наблюдаван при жени, приемащи комбинирана терапия с естроген-прогестоген.
- Степента на риска зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).
- Представени са резултатите от най-голямото рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (проучване WHI) и най-голямото епидемиологично проучване (MWS).

Проучване Million Women Study („Проучване на милион жени“) – Оценен допълнителен риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба

Възрастова група (години)	Допълнителни случаи на 1000 жени, употребяващи ХЗТ в продължение на 5 години*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1000 жени, употребяващи ХЗТ 5 години (95% ДИ)
ХЗТ само с естроген			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Комбинирана естроген-прогестоген ХЗТ			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)

* Взети от честотата на изходно ниво в развитите страни.

Общо съотношение на рисковете. Съотношението на рисковете не е константа, а нараства с увеличаване продължителността на употреба

Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променя пропорционално.



Проучвания US WHI – допълнителен риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба

Възрастова група (години)	Честота на 1000 жени в плацебо рамо в продължение на 5 години*	Съотношение на рисковете и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1000 жени, употребяващи ХЗТ 5 години (95% ДИ)
		CEE (конюгирани конски естрогени) естроген самостоятелно	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA естроген и прогестоген [§]	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Проучване WHI при жени с отстранена матка, при които не е установено увеличение на риска от рак на гърдата.

§ Когато анализът е ограничен до жени, които не са прилагали ХЗТ преди проучването, не е наблюдавано видимо повишение на риска през първите 5 години от лечението: след 5 години рискът е по-висок, отколкото при жените, които не прилагат ХЗТ

Хиперплазия и рак на ендометриума

При жени с интактна матка самостоятелният прием на естрогени за продължителни периоди увеличава риска от ендометриална хиперплазия и поява на карцином. Вижте точка 4.2 и 4.4.

Рак на яйчника

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Смята се, че дългосрочното прилагане на ХЗТ само с естроген, и на комбинирана ХЗТ с естроген-прогестоген е свързан с леко повишен риск от рак на яйчника. В проучването Million Women Study прилагането на ХЗТ в продължение на 5 години води до 1 допълнителен случай на 2500 жени, приемащи ХЗТ.

Риск от венозен тромбоемболизъм

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

ХЗТ е свързана с 1,3-3 пъти по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Появата на такова събитие е по-вероятна през първата година на прилагане на ХТ (вж. точка 4.4). По-долу са представени резултатите от проучванията WHI:

Проучвания WHI – Допълнителен риск от ВТЕ при употреба в продължение на 5 години

Възрастова група (години)	Честота на 1000 жени в плацебо рамо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1000 жени, прилагащи ХЗТ
Само перорален естроген*			
50 – 59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Перорална комбинация естроген-прогестоген			
50 – 59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

* Проучване при жени с отстранена матка

Риск от исхемична болест на сърцето

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.



Рискът от исхемична болест на сърцето е леко повишен при жени над 60-годишна възраст, прилагащи комбинирана естроген-прогестоген ХЗТ (вж. точка 4.4).

Риск от исхемичен инсулт

Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение.

Прилагането на терапия само с естроген, и на терапия с комбинацията естроген + прогестоген, е свързано с до 1,5 пъти по-висок относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не се увеличава по време на употреба на ХЗТ.

Този относителен риск не зависи от възрастта или от продължителността на употреба, но тъй като основният риск е силно зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които приемат ХЗТ, се увеличава с възрастта; вж. точка 4.4.

Комбинирани проучвания WHI – Допълнителен риск от исхемичен инсулт* при употреба в продължение на 5 години

Възрастова група (години)	Честота на 1000 жени в плацебо рамо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1000 жени, прилагащи ХЗТ в продължение на 5 години
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Не се прави разлика между исхемичен и хеморагичен инсулт

Други нежелани лекарствени реакции са съобщени във връзка с терапията с естроген/прогестоген. Оценките на риска са изготвени въз основа на системна експозиция (ХЗТ) и не е известно доколко се отнасят за локалното лечение:

- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: еритема мултиформе, еритема нодозум, съдова пурпура
- Възможна деменция над 65-годишна възраст (вж. точка 4.4)
- Болест на жлъчния мехур

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Нежелани лекарствени реакции, например стомашно-чревни оплаквания, гадене и т.н., могат да се появят след случайно или умишлено прилагане на големи количества Linoladiol N. Лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: природни и полусинтетични естрогени, обикновени



АТС код: G03CA03

Активното вещество, синтетичен 17 β -естрадиол, е химически и биологично идентично с ендогенния човешки естрадиол.

Ендогенният 17 β -естрадиол индуцира и поддържа първичните и вторични женски полови белези. Биологичното действие на 17 β -естрадиол се осъществява чрез редица специфични естрогенни рецептори. Стероидният рецепторен комплекс се свързва с клетъчната ДНК и индуцира синтеза на специфични протеини.

Матурацията на вагиналния епител зависи от естрогените. Естрогените увеличават броя на повърхностните и междинни клетки и намаляват броя на базалните клетки във вагиналната намазка.

Естрогените поддържат вагиналното рН около нормалните граници (4,5), което увеличава нормалната бактериална флора.

5.2 Фармакокинетични свойства

Когато се прилага вагинално, естрадиол се абсорбира от вагиналния епител и навлиза в кръвообращението в концентрации, които временно надвишават границите при постменопауза.

Следните стойности са определени след прилагане на еднократна доза от 2 g Linoladiol N, което е еквивалентно на 200 μ g E2: $AUC_{\delta_{0-\infty}} = 887,5$ pg/ml*h; $AUC_{\delta_{0-12}} = 799,5$ pg/ml*h; $C_{\delta_{max}} = 86,2$ pg/ml. Средната геометрична стойност на полуживота на E2 е 5,05 часа, с широка интериндивидуална вариабилност. В друго проучване средните серумни концентрации на естрадиол на изходно ниво и на ден 31 (т.е. около 36 часа след прилагане на изпитваното лекарство на ден 29) са съответно 6,4 pg/ml и 15,1 pg/ml в групата, приемаща Linoladiol N и съответно 4,4 pg/ml и 6,2 pg/ml в плацебо групата.

Естрадиол се метаболизира бързо в черния дроб и стомашно-чревния тракт до естрон и впоследствие до естриол. Превръщането на естрадиол в естриол е необратимо. Над 95% от естриола се отделя с урината, предимно под формата на глюкурониди.

5.3 . Предклинични данни за безопасност

17 β -естрадиол е добре познато вещество. Неклиничните проучвания не предоставят допълнителни данни от значение за клиничната безопасност освен тези, които вече са включени в другите точки на КХП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол, цетилов палмитат, цетил стеарилов алкохол, натриев цитрат дихидрат, октилдодеканол, полисорбат 60, сорбитанов стеарат, пречистена вода.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 С°.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиева туба с капачка от HD полиетилен.
Размери на опаковката: 25 g крем за вагинална употреба.



Опаковките с туби от 25 g съдържат апликатор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56, D-33611 Bielefeld, Германия

Тел.: +49 (0)521 8808 05

Факс: +49 (0)521 8808 334

Имейл: info@wolff-arzneimittel.de

ВНОСИТЕЛ:

„Химтрейд-Комет“ ООД

Бул. “Цар Борис III” № 12, бл.59-партер, 1612 София

Тел:/Факс: 02/953 13 10; e-mail: chimtrd@yahoo.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9700437

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА...

Дата на първо разрешаване: 01.10.1997

Дата на последно подновяване: 25.02.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2015

11. НАЧИН НА ПРЕДЛАГАНЕ

Само по лекарско предписание

