

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Линоладиол N 100 микрограма/g вагинален крем

Linoladiol N 100 micrograms/g vaginal cream

| | |
|--------------------------------------------------|--------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 9700437 |
| Разрешение № | |
| BG/MA/MP - | 72112 / 13-06-2026 |
| Одобрение № | |

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: 103,3 mcg естрадиол хемихидрат (еквивалентно на 100 mcg естрадиол) на 1 g вагинален крем.

Помощно вещество с известно действие: бензилов алкохол, цетил стеарилов алкохол (Ph.Eur.) [на растителна основа], полисорбат 60.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем за вагинална употреба.

Бял, мек вагинален крем.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Опитът при лечението на жени над 65-годишна възраст е ограничен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При започване и при продължаване на лечението на симптомите на постменопауза трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време (вж. също точка 4.4).

Път на въвеждане

крем за вагинална употреба

Линоладиол N трябва да се прилага с апликатор.

Апликаторът трябва да се измива с топла вода всеки път след употреба.

Лечението може да започне във всеки удобен за жената ден. Линоладиол N не трябва да се използва непосредствено преди полов акт или като лубрикант, за да се избегнат възможни нежелани реакции при партньора.

Тъй като Линоладиол N съдържа помощни вещества (други съставки, в частност стеарати), съвместното приложение на Линоладиол N с латексови продукти (напр. презервативи, диафрагми) може да намали функционалността на тези продукти, като по този начин ги прави по-малко надеждни.



Начална доза: Една доза, която се съдържа в пълен апликатор (= 2 g вагинален крем), се въвежда преди лягане. Вагиналният крем трябва да се прилага през ден, т.е. на 48-часови интервали за една седмица.

Поддържаща доза за период до 2-4 седмици: Една доза, която се съдържа в пълен апликатор (= 2 g вагинален крем), се въвежда преди лягане два пъти седмично.

Линоладиол N трябва да се използва само за един период на лечение с продължителност до 4 седмици.

Безопасността по отношение на ендометриума при продължително лечение и при многократни курсове на лечение не е известна. Като се има предвид, че по време на лечението с Линоладиол N настъпва системна експозиция, не се препоръчва продължително лечение над 4 седмици. Не е необходимо добавяне на прогестаген при използване на Линоладиол N за 4 седмици или по-кратко. Ако след 4 седмици симптомите на вагинална атрофия продължават, трябва да се обмислят алтернативни терапии.

Ако се появи неочаквано кървене, лечението с Линоладиол N трябва да бъде преустановено, докато причината за кървенето не бъде изяснена (вж. точка 4.4 относно безопасност по отношение на ендометриума).

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да се приложи веднага щом пациентът си спомни. Прилагането на двойна доза трябва да се избягва.

Опитът при лечение на жени над 65-годишна възраст е ограничен.

Педиатрична популация

Линоладиол N не трябва да се използва при деца и юноши.

4.3 Противопоказания

Линоладиол N не трябва да се използва в следните случаи:

- установен, преживян в миналото или наличие на съмнения за рак на гърдата
- установени или подозирани естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- недиагностицирано генитално кървене
- нелекувана ендометриална хиперплазия
- преживян в миналото или съществуващ в момента венозен тромбоемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- установени тромбофилни нарушения (напр. дефицит на протеин C, дефицит на протеин S или антитромбинов дефицит, вж. точка 4.4)
- активна или преживяна наскоро артериална тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)
- остро чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробно заболяване, ако чернодробните функционални тестове не показват връщане към нормалните стойности
- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1



- порфирия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хормонозаместителната терапия (ХЗТ) за лечение на симптомите на менопауза трябва да се започва само при симптоми, които влияят негативно върху качеството на живот. При всички случаи, най-малко веднъж годишно трябва да се извършва внимателната оценка на рисковете и ползите, като ХЗТ трябва да продължава само тогава, когато ползите надвишават рисковете.

Линоладиол N не трябва да се използва при пациенти, които са лекувани със системна ХЗТ.

По време на лечението с Линоладиол N се наблюдава повишение на плазмените нива на естрадиол над физиологичните граници за жени в постменопауза.

Поради това, от съображения за безопасност, максималната продължителност на лечението е 4 седмици. Необходимо е повишено внимание за поява на възможни системни ефекти.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване или възобновяване на хормоналната терапия, трябва да бъде снета пълна лична и семейна медицинска анамнеза. Физикалният (включително на тазовите органи и гърдите) преглед трябва да се ръководи от това и от противопоказанията и предупрежденията 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 информирани за кои промени в гърдите е необходимо да съобщават на своя лекар или медицинска сестра. Трябва да се извършват изследвания, включително с апаратура за образна диагностика, например мамография, в съответствие с приетите към момента практики за скрининг, съобразени с клиничните нужди на отделния пациент.

Състояния, при които съществува необходимост от наблюдение

Ако някое от изброените по-долу състояния е съществуващо, настъпило е по-рано и/или е било обострено по време на бременност или предишна хормонална терапия, пациентката трябва да бъде внимателно наблюдавана. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечение с естрогени, а именно:

- лейомиома (фибромиоми на матката) или ендометриоза
- рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. 1-ва степен наследственост за рак на гърдата
- хипертония
- чернодробни нарушения (напр. чернодробен аденом)
- захарен диабет със или без съдови усложнения
- холелитиаза
- мигрена или (тежки) главоболия
- системен лупус еритематодес



- анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
- епилепсия
- астма
- отосклероза

Причини за незабавно преустановяване на терапията

Лечението трябва да бъде прекратено, в случай че е открито противопоказание и в следните ситуации:

- жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- значително повишаване на кръвното налягане
- нова поява на мигреноподобно главоболие
- бременност

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. Съобщеното увеличаване на риска от рак на ендометриума сред тези, които са на системна монотерапия с естрогени, варира от 2- до 12-кратно в сравнение с тези, които не са на такава терапия, в зависимост от продължителността на лечението и от дозата естрогени. След спиране на лечението рискът остава повишен за най-малко 10 години.

Оценките на риска са изготвени въз основа на системната експозиция (ХЗТ). Безопасността по отношение на ендометриума при продължително лечение и при многократни курсове на лечение с Линоладиол N не е изследвана в клинични проучвания и поради това не е известна. Като се има предвид, че по време на лечението с Линоладиол N настъпва системна експозиция, не се препоръчва продължително лечение, което да е по-дълго от еднократното лечение с продължителност 4 седмици на (вж. точка 4.2).

Ако по което и да е време на лечението се появят кървене или зацапване или те продължат след лечението, причините трябва да се проучат, като това може да включва ендометриална биопсия, за да се изключат злокачествени образувания на ендометриума.

Жената трябва да бъде посъветвана да се свърже със своя лекар, в случай че се появи кървене или зацапване по време на лечението с Линоладиол 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.

Рак на гърдата

Като цяло данните показват повишен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи системна ХЗТ под формата на комбинацията естроген-прогестаген, или ХЗТ с лекарствени продукти, съдържащи само естроген, който зависи от продължителността на приема на ХЗТ.

Клиничното изпитване Инициатива за женско здраве (Women's Health Initiative), ВНИ установява увеличаване на риска от рак на гърдата при жени с хистеректомия, които използват само ХЗТ с естрогени. В обсервационни проучвания се съобщава най-вече за



леко повишение на риска от диагностициране на рак на гърдата, който е по-нисък, отколкото при жени, които са на комбинирана терапия с естроген-прогестаген.

Резултатите от обширен метаанализ показват, че след спиране на лечението повишеният риск ще намалее с времето и времето, необходимо за връщане до изходното ниво, зависи от продължителността на предходно използване на ХЗТ. Когато ХЗТ е приемана в продължение на повече от 5 години, рискът може да се запази в продължение на 10 или повече години.

ХЗТ, особено комбинираната с естроген-прогестаген, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно върху рентгенографското установяване на рак на гърдата.

Рак на яйчниците

Случаите на рак на яйчника са много по-редки от тези на рак на гърдата.

Епидемиологични данни от обширен мета-анализ показват леко повишен риск при жени, приемащи монотерапия с естрогени или комбинираната ХЗТ с естроген-прогестаген, който става видим в рамките на 5 години употреба и отминава с времето след спирането ѝ.

Някои проучвания, включително изпитването WHI, показват, че употребата на комбинирана ХЗТ може да е свързана с подобен или малко по-нисък риск (вж. точка 4.8).

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.

Пациенти 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 пациенти (вж. точка 4.3).

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват: употреба на естрогени, напреднала възраст, големи хирургични операции, продължително обездвижване, затлъстяване (ИТМ > 30 kg/m²), бременност/следодродов период, системен лупус еритематодес (СЛЕ) и рак. Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени при ВТЕ.

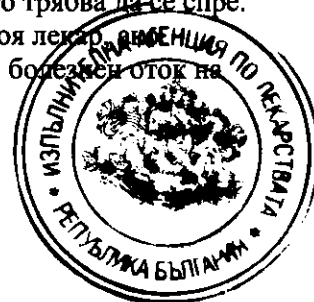
При всички пациенти през постоперативния период трябва да се обмислят мерки за профилактика на ВТЕ след хирургичната намеса. В случай на планова операция, която трябва да бъде последвана от продължителна имобилизация, се препоръчва временно спиране на Линоладиол N. При жени без лична анамнеза за ВТЕ, но имащи роднина по първа линия с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да бъде предложен скрининг след внимателно консултиране по отношение на ограниченията му (само част от тромбофилните дефекти се установяват при скрининг).

Ако се установи 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. Пациентките трябва да забележат наличието на потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Ишемична болест на сърцето (ИБС)



Липсват данни от рандомизирани контролирани изпитвания относно наличие на защита срещу развитие на инфаркт на миокарда при жени със или без съществуваща ИБС, на комбинирана терапия с естроген-прогестаген или само на ХЗТ с естрогени.

Данните от рандомизирани контролирани изпитвания не са показали повишен риск за развитие на ИБС при жени с хистеректомия, провеждащи монотерапия с естрогени.

Ишемичен инсулт

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

Хепатит С

По време на клинични изпитвания с пациенти, лекувани с комбинирана схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир със или без рибавирин за лечение на вирусен хепатит С вирус (HCV), се наблюдават повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГН) значително по-често при жени, използващи етинилестрадиол-съдържащи лекарствени продукти като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК).

Освен това, и при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпаставир/воксилапревир, са наблюдавани повишени нива на АЛАТ при жени, които употребяват лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като напр. КХК.

При жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, степента на повишени нива на АЛАТ е сходна с тази при жени, които не приемат никакви естрогени; въпреки това, поради ограничения брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на следните комбинирани терапевтични схеми:

омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпаставир/воксилапревир. Вижте точка 4.5.

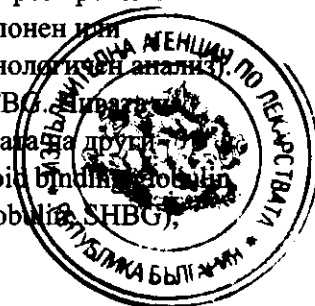
Други състояния

Естрогените могат да доведат до задържане на течности и поради това пациентите със сърдечна или бъбречна дисфункция трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Екзогенните естрогени могат да предизвикат поява на наследствен и придобит ангиоедем или да влошат неговите симптоми.

Жените с предварително съществуваща хипертриглицеридемия трябва да се проследяват внимателно по време на заместителна терапия с естрогени или хормонозаместителна терапия, тъй като при лечение с естрогени при хипертриглицеридемия са съобщавани редки случаи на значително повишение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит.

Естрогените увеличават тироид-свързващия глобулин (thyroid binding globulin, TBG), което води до повишаване на циркулиращия общ тироиден хормон (измерен чрез протеин-свързан йод [protein-bound iodine, PBI]), нивата на Т4 (измерени чрез колонен или радиоимунологичен анализ) или нивата на Т3 (измерени чрез радиоимунологичен анализ). Поглъщането на Т3 от смолата е намалено, което отразява увеличаване на TBG. Нивата на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и нивата на други естроген-свързващи протеини, например кортикоид-свързващия глобулин (corticoid binding globulin, CBG) и глобулина, свързващ половите хормони (sex-hormone-binding globulin, SHBG).



което води до съответно увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Могат да бъдат повишени други плазмени протеини (субстрат на ангиотензиноген/ренин, алфа-1-антитрипсин и церулоплазмин).

ХЗТ не подобрява когнитивната функция. От изпитването WHI има някои данни за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65-годишна възраст са започнали да приемат комбинирана ХЗТ или ХЗТ като монотерапия с естрогени.

Локални нежелани реакции

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

Линоладиол 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 Линоладиол 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 Линоладиол N съдържа помощни вещества (други съставки, особено стеарати).

Една доза, апликатор от лекарството съдържа 20 mg бензилов алкохол. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции и леко локално дразнене.

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

Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Линоладиол N с други лекарствени продукти.

Метаболизмът на естрогените обаче може да се ускори при съпътстващо приложение с вещества, за които е известно, че индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром P450, каквито са антиконвулсантите (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозните средства (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).

За разлика от тях, ритонавир и нелфинавир, макар и да са известни като силни инхибитори, се проявяват като индуктори, когато се прилагат съпътстващо със стероидни хормони. Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), могат да индуцират метаболизма на естрогените.

В клиничен аспект, ускореният метаболизъм на естрогените може да доведе до ефект на намаляване и промени в профила на маточното кървене.

Установено е, че хормоналните контрацептиви, съдържащи естрогени, значително намаляват плазмените концентрации на ламотрижин при едновременно приложение, поради индукция на глюкурониране на ламотрижин. Това може да намали контрола на гърчовете. Въпреки че потенциалното взаимодействие между хормонозаместителната терапия и ламотрижин не е проучвано, очаква се, че съществува подобно взаимодействие, което може да доведе до намаляване на контрола на гърчовете при жени, приемащи двата лекарствени продукта заедно.

Други взаимодействия

По време на клинични изпитвания с комбинирана терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, за лечението на вирусен хепатит С, повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) се наблюдават значително по-често при жени, използващи лекарството.



продукти, съдържащи етинилестрадиол, като КХК. Освен това, и при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, са наблюдавани повишени нива на АЛАТ при жени, които употребяват лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като КХК.

При жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, степента на повишени нива на АЛАТ е сходна с тази при жени, които не използват никакви естрогени; все пак, поради ограничения брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при съпътстващото приложение на следните комбинирани терапевтични схеми: омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.4).

При вагинално приложение се избягва ефектът на първо преминаване през черния дроб, поради което естрогените, прилагани вагинално, могат да са по-слабо засегнати от ензимни индуктори в сравнение с пероралните хормони.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Линоладиол N не е показан по време на бременност. Ако настъпи бременност по време на терапия с Линоладиол N, лечението трябва незабавно да бъде прекратено. Към момента резултатите от повечето епидемиологични проучвания, свързани с непреднамерена експозиция на плода на естрогени, не показват тератогенен или фетотоксичен ефект.

Кърмене

Линоладиол N не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Линоладиол N да има ефект върху вниманието и координацията.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Постмаркетингов опит

Съобщени са следните нежелани реакции, свързани с Линоладиол N:

| Системо-органен клас (MedDRA) | Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) | Много редки ($< 1/10\ 000$), |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Преходно, 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 естрогени (ефекти на класа):

| Системо-органен клас | Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ($\geq 1\%$ и $< 10\%$) | Нечести $> 1/1000$ до $< 1/100$ ($> 0,1\%$ 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 | | Заболяване 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 възпроизводителната система и гърдата | Необичайно маточно кървене (кръвоизлив/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), повишени триглицериди | |

Други рискове

Съобщава се за други нежелани реакции във връзка с терапията с естроген/прогестин:

- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: мултиформна еритема, еритема nodoziformis, съдова пурпура



- Вероятна деменция на възраст над 65 години (вж. точка 4.4)
- Заболяване на жлъчния мехур

Риск от рак на гърдата

- Съобщава се за до 2 пъти по-висок риск от диагностициране на рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана терапия с естроген-прогестаген за повече от 5 години.
- Повишеният риск при жени, приемащи терапия само с естроген, е по-нисък от риска, наблюдаван при жени, приемащи комбинирана терапия с естроген-прогестаген.
- Степента на риска зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).
- Представени са оценки на абсолютния риск въз основа на резултатите от най-голямото рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (WHI-проучване) и най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания.

Най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания

Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)

| Възраст в началото на ХЗТ (години) | Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 5 години (50—54 години)* | Съотношение на рисковете | Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ, след 5 години |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|
| ХЗТ само с естроген | | | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| Комбинирана терапия с естроген-прогестаген | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |

* Взети от изходните стойности на заболеваемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m²)
Забележка: Тъй като фоновата заболеваемост от рак на гърдата се различава в отделните държави от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променят пропорционално.

Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 10-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)

| Възраст в началото на ХЗТ (години) | Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 10 години (50—59 години)* | Съотношение на рисковете | Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ, след 10 години |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| ХЗТ само с естроген | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| Комбинирана терапия с естроген-прогестаген | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |

* Взети от изходните стойности на заболеваемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m²)
Забележка: Тъй като фоновата заболеваемост от рак на гърдата се различава в отделните държави от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променят пропорционално.

Хиперплазия и рак на ендометриума

Жени в постменопауза със запазена матка



Рискът от развитие на рак на матката е приблизително 5 на всеки 1000 жени със запазена матка, които не използват ХЗТ. В зависимост от продължителността на прилаганата монотерапия с естрогени и дозата им, повишеният риск от рак на матката в епидемиологични проучвания варира между 5 и 55 допълнителни диагностицирани случаи на всеки 1000 жени на възраст между 50 и 65 години.

Рак на яйчниците

Използването на ХЗТ като монотерапия с естрогени или на комбинирана ХЗТ с естроген-прогестаген се свързва с леко повишен риск от диагностициране на рак на яйчника (вж. точка 4.4).

От мета-анализа на 52 епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от рак на яйчниците при жени, които в момента използват ХЗТ, в сравнение с жените, които никога не са използвали ХЗТ (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31-1,56). При жените на възраст между 50 и 54 години, които приемат ХЗТ за 5 години, този резултат е около 1 допълнителен случай на 2000 жени. При жените на възраст от 50 до 54 години, които не приемат ХЗТ, около 2 на 2000 жени ще бъдат диагностицирани с рак на яйчника в продължение на 5-годишен период.

Риск от венозен тромбоемболизъм

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 след 5-годишна употреба

| Възрастова група (години) | Честотата на случаите при всеки 1000 жени плацебо група след 5 години | Относителен риск и 95%ДИ | Допълнителни случаи на всеки 1000 жени |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| Монотерапия с перорален естроген* | | | |
| 50 – 79 | 7 | 1,2 (0,6 – 2,4) | 1 (-3 – 10) |
| Перорална комбинация с естроген-прогестаген | | | |
| 50 – 79 | 4 | 2,3 (1,2 – 4,3) | 5 (1 – 13) |

*Проучване при жени с отстранена матка

Риск от исхемична болест на сърцето

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

Риск от исхемичен инсулт

Използването на монотерапия с естрогени и на комбинирана терапия с естроген-прогестаген 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 рискът на изходното ниво силно зависи от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които използват ХЗТ, ще се увеличи с възрастта, вижте точка 4.4

Комбинираните проучвания WHI – допълнителен риск от исхемичен инсулт след 5-годишна употреба



| Възрастова група (години) | Честотата на случаите на всеки 1000 жени в групата на плацебо след 5 години | Относителен риск и 95%ДИ | Допълнителни случаи на всеки 1000 жени, използвали ХЗТ, след 5 години |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 50 – 59 | 8 | 1,3 (1,1 – 1,6) | 3 (1 – 5) |

**Не е правена разлика между исхемичен и хеморагичен инсулт*

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 Линоладиол 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.

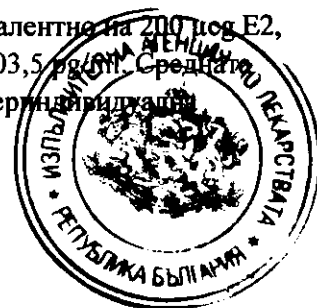
Вагинално прилаганият естроген намалява симптомите на вагинална атрофия, дължаща се на естрогенния дефицит при жени в постменопауза.

Облекчение на симптомите на вагинална атрофия се постига през първите 4 седмици от лечението.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

След прилагане на единична доза от 2g Линоладиол N, което е еквивалентно на 200 μ g E2, са определени следните стойности: $AUC_{0-36}=1285,2 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$ и $C_{\text{max}}=103,5 \text{ pg/ml}$. Средната геометрична стойност на полуживота на E2 е 5,05 часа, с голяма интериндивidualна вариабилност.



В четириседмично проучване с многократно прилагане, средната серумна концентрация на естрадиол на изходното ниво и най-ниската концентрация (очаквана около 36 часа след последното приложение на изпитваното лекарство) са съответно 6,4 µg/ml и 15,1µg/ml. В това проучване не са измервани нива на C_{max} .

Естрадиол се метаболизира бързо в черния дроб и червата до естрон и впоследствие до естриол. Превръщането на естрадиол в естриол е необратимо. Над 95% от естриола се отделя в урината, главно под формата на глюкурониди.

5.3 Предклинични данни за безопасност

17β-естрадиол е добре познато вещество. Неклиничните проучвания не предоставят допълнителни данни, които да са 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 и работа

Да се съхранява при температура под 25 °C.

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, 33611 Bielefeld, Германия
Тел.: +49 (0)521 8808 05



Факс: +49 (0)521 8808 334
Имейл: aw-info@drwolffgroup.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 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

