

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Linoladiol 100 mikrograma/g krema za rodnicu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g kreme sadrži 103,3 µg estradiol hemihidrata (što odgovara 100 µg estradiola).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 g kreme sadrži 10 mg benzilnog alkohola, 90 mg cetilnog i stearilnog alkohola i 40 mg polisorbata 60

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema za rodnicu

Bijela, homogena krema.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje simptoma vaginalne atrofije uzrokovane nedostatkom estrogena u žena u postmenopauzi.

Iskustva u liječenju žena starijih od 65 godina su ograničena.

4.2. Doziranje i način primjene

Za početak i nastavak liječenja simptoma postmenopauze potrebno je koristiti najnižu učinkovitu dozu tijekom što kraćeg vremena (vidjeti također dio 4.4).

Doziranje

Početna doza: Doza jednog napunjenog aplikatora (= 2 g kreme) unosi se u vaginu prije odlaska na spavanje. Kremu treba primjenjivati svaki drugi dan, tj. u razmacima od 48 sati tijekom jednog tjedna.

Doza održavanja tijekom najviše 2-4 tjedna: Doza jednog napunjenog aplikatora (= 2 g kreme) unosi se u vaginu prije odlaska na spavanje, dva puta tjedno.

Linoladiol se treba primjenjivati za jednokratno liječenje u trajanju od najviše 4 tjedna.

Sigurnost produženog liječenja i ponovljenih ciklusa liječenja po endometriju nije poznata. Budući da tijekom liječenja Linoladiolom dolazi do sistemske izloženosti, liječenje dulje od 4 tjedna se ne preporučuje. Za vrijeme primjene Linoladiola tijekom 4 tjedna ili manje, nije potrebno u terapiji dodavati progestagen. Ako simptomi potraju dulje od 4 tjedna, mora se uzeti u obzir primjena druge terapije.

U slučaju neočekivanog krvarenja, liječenje Linoladiolom se mora prekinuti sve dok se ne razjasni uzrok krvarenja (vidjeti dio 4.4. o sigurnosti endometrija).

Ako bolesnica zaboravi primijeniti dozu, treba je primijeniti čim se toga sjeti. Primjena dvostruke doze se mora izbjegavati.

Iskustva u liječenju žena starijih od 65 godina su ograničena.

Put primjene: krema za vaginalnu primjenu

Linoladiol se mora primjenjivati pomoću aplikatora.

Nakon svake primjene aplikator se mora očistiti toplom vodom.

Liječenje može započeti na bilo koji prikladan dan.

Linoladiol se ne smije koristiti neposredno prije spolnog odnosa ili kao lubrikant, kako bi se izbjegli mogući neželjeni učinci kod partnera.

Korištenje Linoladiola s proizvodima od lateksa (npr. kondomima, dijafragmama) može smanjiti funkcionalnost tih proizvoda i time ih učiniti manje pouzdanima jer Linoladiol sadrži pomoćne tvari (druge sastojke, osobito stearate).

Pedijatrijska populacija

Linoladiol se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

4.3. Kontraindikacije

Krema Linoladiol se ne smije koristiti u sljedećim slučajevima:

- trenutno postojeći, prijašnji ili suspekti rak dojke;
- trenutno postojeći ili suspekti maligni tumori ovisni o estrogenu (npr. rak endometrija);
- nerazjašnjeno genitalno krvarenje;
- neliječena hiperplazija endometrija;
- prethodna ili sadašnja venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija);
- poznati trombofilijski poremećaji (npr. nedostatak proteina C, proteina S ili antitrombina, vidjeti dio 4.4.);
- aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina, infarkt miokarda);
- akutna bolest jetre ili jetrena bolest u anamnezi, pod uvjetom da se vrijednosti jetrenih proba nisu normalizirale;
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- porfirija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za liječenje simptoma postmenopauze, hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) potrebno je započeti samo ako simptomi štetno utječu na kvalitetu života. U svakom slučaju, potrebna je oprezna procjena rizika i koristi liječenja najmanje jedanput godišnje, a HNL treba nastaviti sve dok korist liječenja nadmašuje rizik.

Linoladiol se ne smije primjenjivati u bolesnica koje primjenjuju sistemska HNL terapiju.

Tijekom liječenja Linoladiolom, nakon svake primjene primijećen je porast razine estradiola u plazmi iznad fiziološkog raspona za žene u postmenopauzi.

Stoga je iz razloga sigurnosti, maksimalno trajanje liječenja ograničeno na 4 tjedna. Potreban je oprez radi mogućih sistemskih učinaka.

Liječnički pregled/praćenje

Prije započinjanja ili ponovnog započinjanja hormonske terapije potrebno je uzeti cjelovitu osobnu i obiteljsku anamnezu. Fizikalni pregled (koji uključuje pregled zdjelice i dojki) potrebno je obaviti u skladu s anamnezom i s kontraindikacijama i upozorenjima vezanim za HNL. Tijekom liječenja preporučuju se periodičke kontrole čija se učestalost i vrsta prilagođuju pojedinoj ženi. Žene treba uputiti koje promjene na dojkama moraju prijaviti svojem liječniku ili medicinskoj sestri (vidjeti „Rak dojke“ u nastavku). Pretrage, uključujući i odgovarajuće slikovne metode dijagnostike, npr. mamografiju, potrebno je provoditi u skladu s trenutno prihvaćenom praksom za probir, prilagođeno kliničkim potrebama pojedine žene.

Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je postoji bilo koje od navedenih stanja, ako se već javilo ranije i/ili ako se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu je potrebno pomno nadzirati. Treba uzeti u obzir da se ta stanja mogu ponovno javiti ili pogoršati tijekom liječenja estrogenom, a osobito:

- lejomiom (fibroidi maternice) ili endometrioza
- čimbenici rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku)
- čimbenici rizika za nastanak tumora ovisnih o estrogenu, npr. karcinom dojke u krvnih srodnika u prvom koljenu
- hipertenzija
- poremećaji jetre (npr. adenom jetre)
- dijabetes melitus s promjenama na krvnim žilama ili bez njih
- kolelitijaza
- migrena ili (teška) glavobolja
- sistemski lupus eritematosus
- hiperplazije endometrija u anamnezi (vidjeti u nastavku)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza

Razlozi za hitan prekid liječenja

Liječenje se mora prekinuti u slučaju pojave kontraindikacije i u sljedećim slučajevima:

- žutica ili pogoršana funkcija jetre
- značajan porast krvnog tlaka
- novi nastup glavobolje migrenskog tipa
- trudnoća

Hiperplazija endometrija i karcinom

U žena s intaktnim uterusom rizik od pojave hiperplazije i karcinoma endometrija povećava se kada se estrogeni primjenjuju sami tijekom dužeg razdoblja. Povećanje rizika od razvoja karcinoma endometrija u žena koje sistemski primaju samo estrogen 2 do 12 puta je veći u usporedbi sa ženama koje ga ne primaju, ovisno o duljini liječenja i dozi estrogena. Nakon prekida liječenja ovaj rizik ostaje povišen još najmanje 10 godina.

Procjena rizika temelji se na sistemskoj izloženosti (HNL). Sigurnost produženog liječenja kremom Linoladiol i ponovljenih ciklusa liječenja po endometriju nije ispitana u kliničkim ispitivanjima i stoga

je nepoznata. Budući da tijekom liječenja Linoladiolom dolazi do sistemske izloženosti, liječenje dulje od jednokratnog liječenja u trajanju od maksimalnih 4 tjedna se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Ako se bilo kada tijekom liječenja pojavi krvarenje ili točkasto krvarenje, ili ono potraje nakon liječenja, potrebno je ispitati njegov uzrok, što može uključivati i biopsiju endometrija radi isključenja maligniteta.

Ženi je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave krvarenja ili točkastog krvarenja tijekom liječenja Linoladiolom obrati svojem liječniku.

Neoponirana stimulacija estrogenom može uzrokovati premaligne ili maligne promjene u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga se preporuča oprez pri primjeni ovog lijeka u žena koje su podvrgnute histerektomiji zbog endometrioze, posebice ako se zna da imaju rezidualnu endometriozu.

Rak dojke

Sveukupni dokazi pokazuju povećani rizik od raka dojke kod žena koje uzimaju kombinirani estrogensko-progestagenski ili samo estrogenski HNL, a taj rizik ovisi o trajanju HNL-a.

Ispitivanje Inicijative za žensko zdravlje (Women's Health Initiative, WHI) nije utvrdilo povećani rizik od pojave raka dojke u histerektomiranih žena koje kao nadomjesno liječenje upotrebljavaju samo estrogen. Opservacijska ispitivanja uglavnom su pokazala mali porast rizika od dijagnoze raka dojke, a koji je znatno niži nego u žena koje koriste kombinacije estrogen-progestagen (vidjeti dio 4.8).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida terapije dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

HNL, osobito kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom, povećava gustoću mamografskih snimaka što može imati negativan učinak na radiološko otkrivanje raka dojke.

Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi dobiveni opsežnom metaanalizom upućuju na blago povećan rizik u žena koje uzimaju samo estrogenski ili kombinirani estrogensko-progestagenski HNL, koje postaje očito unutar 5 godina primjene i smanjuje se tijekom vremena nakon prekida liječenja.

Rezultati nekih ispitivanja, uključujući ispitivanje WHI, upućuju da bi uzimanje kombiniranog HNL-a moglo biti povezano sa sličnim ili nešto manjim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Venska tromboembolija

HNL je povezan s 1,3 - 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice s poznatim trombofilijским poremećajima imaju povećani rizik za pojavu VTE, a HNL pridonosi tom riziku. HNL je stoga kontraindiciran u ovih bolesnica (vidjeti dio 4.3).

Općenito poznati faktori rizika za VTE uključuju korištenje estrogena, stariju životnu dob, veće kirurške zahvate, produženu imobilizaciju, pretilost ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$), trudnoću/postpartalno razdoblje, sistemski eritemski lupus (SLE) i rak. Mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena u razvoju VTE nisu jedinstvena.

Kao i kod svih kirurških bolesnika, nakon operacijskog zahvata potrebno je razmotriti primjenu mjera profilakse VTE. Ako je nakon elektivnog kirurškog zahvata potrebna duža imobilizacija preporučuje se privremeni prekid HNL-a 4 do 6 tjedana ranije. Liječenje ne smije ponovno započeti sve dok žena ne postane potpuno pokretna.

U žena koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika u prvom koljenu koji je imao trombozu u mlađoj životnoj dobi, može se predložiti učiniti probir nakon pažljive procjene njegovih ograničenja (probirom se može utvrditi samo dio trombofilijskih poremećaja).

Ako se utvrdi trombofilijski poremećaj koji kod članova obitelji segregira s trombozom ili je taj poremećaj označen kao „težak“ (npr. deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija ovih poremećaja), HNL je kontraindiciran.

Žene koje već uzimaju antikoagulantnu terapiju, zahtijevaju pažljivo razmatranje odnosa rizika i koristi primjene HNL-a.

Ako se VTE razvije nakon početka liječenja, liječenje se mora prekinuti. Bolesnice je potrebno uputiti da se odmah obrate svojem liječniku ako primijete simptome potencijalne tromboembolije (npr. bolno oticanje noge, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

Bolest koronarnih arterija (BKA)

Na temelju randomiziranih kontroliranih ispitivanja nema dokaza zaštite od infarkta miokarda u žena sa ili bez postojeće BKA koje su primale kombinirani estrogensko-progestagenski ili samo estrogenski HNL.

Podaci dobiveni randomiziranim kontroliranim ispitivanjem ne ukazuju na povećani rizik od razvoja bolesti koronarnih arterija u histerektomiranih žena koje u liječenju upotrebljavaju samo estrogen.

Ishemijski moždani udar

Liječenje kombinacijom estrogena i progestagena i samo estrogenom povezano je s 1,5 puta većim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne mijenja s dobi ili vremenom proteklom od menopauze. Ipak, budući da je početni rizik od moždanog udara uvelike ovisan o dobi, sveukupni rizik od moždanog udara u žena koje upotrebljavaju HNL povećava se s godinama (vidjeti dio 4.8).

Ostala stanja

Estrogeni mogu uzrokovati retenciju tekućine, stoga je potrebno pažljivo nadzirati bolesnice s disfunkcijom srca ili bubrega.

Egzogeni estrogen može izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Žene s prethodno utvrđenom hipertrigliceridemijom potrebno je pažljivo kontrolirati tijekom nadomjesnog liječenja estrogenom ili hormonskog nadomjesnog liječenja budući da su tijekom liječenja estrogenom kod ovakvih bolesnica zabilježeni slučajevi velikog porasta triglicerida u plazmi koji su uzrokovali pankreatitis.

Estrogeni povišuju razinu globulina koji na sebe vežu tiroidne hormone (TBG), što uzrokuje porast ukupnog cirkulirajućeg tiroidnog hormona (dobiveno mjerenjem joda vezanog na proteine (PBI)), razine T4 (mjereno stupnom kromatografijom ili radioimunotestom) ili razine T3 (mjereno radioimunotestom). Vezanje T3 na smolu smanjeno je, što ukazuje na povišenu razinu TBG. Koncentracije slobodnog T3 i slobodnog T4 nepromijenjene su. I serumska razina drugih proteina koji imaju sposobnost vezivanja može biti povišena, tj. globulina koji vezuje kortikoidne hormone (CBG), globulina koji vezuje spolne hormone (SHBG), što uzrokuje porast cirkulirajućih kortikosteroida odnosno spolnih steroida. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona su nepromijenjene. Moguć je i porast razina drugih proteina u plazmi (angiotenzinogen/supstrat renina, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).

HNL ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje neki pokazatelji, dobiveni u ispitivanju WHI (engl. Women's Health Initiative study), za povećani rizik od dijagnoze vjerojatne demencije u žena koje započnu s primjenom kontinuiranog kombiniranog ili samo estrogenskog HNL-a nakon 65 godina.

Povišenja ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom i dasabuvirom s ili bez ribavirina, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Nadalje, i među bolesnicama liječenima glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirirom/velpatasvirom/voksilaprevirom, opažena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir s ili bez ribavirina imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene sa sljedećim kombiniranim režimima liječenja: ombitasvir/paritaprevir/ritonavirirom i dasabuvir s ili bez ribavirina, glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir. Vidjeti dio 4.5.

Lokalne nuspojave

Intravaginalno primijenjeni aplikator može uzrokovati manje lokalne traume posebice u žena s ozbiljnom vaginalnom atrofijom.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 20 mg benzilnog alkohola u jednoj primijenjenoj dozi (2 g kreme). Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije i blagi lokalni nadražaj.

Ovaj lijek sadrži cetilni i stearilni alkohol koji može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija Linoladiola s drugim lijekovima nisu provedena.

Metabolizam estrogena može biti pojačan kod istodobnog uzimanja tvari za koje je poznato da induciraju enzime koji sudjeluju u metabolizmu lijekova, osobito enzime citokrom P450, poput antikonvulziva (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivnih lijekova (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir i nelfinavir, iako su poznati kao snažni inhibitori, nasuprot tome iskazuju inducirajuća svojstva kada se koriste istodobno sa steroidnim hormonima. Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (lat. *Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam estrogena.

Klinički, pojačan metabolizam estrogena može dovesti do njegovog smanjenog učinka i promjena u profilu uterineg krvarenja.

Učinak HNL-a s estrogenima na druge lijekove

Pokazalo se da hormonski kontraceptivi koji sadrže estrogene značajno snižavaju koncentraciju lamotrigina u plazmi kada se primjenjuju istodobno zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina. To može smanjiti kontrolu napadaja. Iako potencijalna interakcija između HNL-a i lamotrigina nije ispitana, očekuje se da postoji slična interakcija koja može dovesti do smanjenja kontrole napadaja u žena koje uzimaju oba lijeka istodobno.

Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom /paritaprevirom/ritonavirirom i dasabuvirom s ili bez ribavirina, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad

gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Nadalje, također i s glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom, opažena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK.

Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, i ombitasvir /paritaprevir/ritonavir i dasabuvir s ili bez ribavirina imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene sa sljedećim kombiniranim režimima liječenja: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvvirom s ili bez ribavirina; glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.4).

Pri vaginalnoj primjeni, učinak prvog prolaza kroz jetru je izbjegnuto i stoga induktori enzima mogu imati manji utjecaj na vaginalno primijenjene estrogene nego na peroralno primijenjene hormone.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Linoladiol krema nije indicirana tijekom trudnoće. Dođe li do trudnoće tijekom liječenja Linoladiolom, liječenje se mora odmah prekinuti.

Rezultati većine do sada provedenih epidemioloških ispitivanja koja se odnose na nenamjerno izlaganje fetusa estrogenima ne ukazuju na teratogene ili fetotoksične učinke.

Dojenje

Linoladiol se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije vjerojatno da će Linoladiol imati utjecaj na pozornost i koordinaciju.

4.8. Nuspojave

Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište

Prijavljene su sljedeće nuspojave povezane s primjenom Linoladiola:

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\,000$)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	prolazan, blag lokalni nadražaj (npr. pruritus, žarenje); blagi iscjedak	kožna reakcija preosjetljivosti (alergijski kontaktni ekcem)

Sljedeće nuspojave povezane su s peroralnom i/ili transdermalnom primjenom estrogenske terapije (učinci terapijske skupine):

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$ ($\geq 1\%$ i $< 10\%$)	Manje često $> 1/1000$ i $< 1/100$ ($> 0,1\%$ i $< 1\%$)
Infekcije i infestacije		vaginitis, uključujući i

		vaginalnu kandidijazu
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji	depresija	promjene u libidu, poremećaji raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja, migrena, anksioznost
Poremećaji oka		nepodnošenje kontaktnih leća
Krvožilni poremećaji		venska tromboza, plućna embolija
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, nadutost, bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči		bolest žučnog mjehura
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	kloazma/melazma, hirsutizam, pruritus, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgije, grčevi u nogama	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	abnormalno krvarenje iz maternice (probojno krvarenje/točkasto krvarenje), bol u dojkama, osjetljivost dojki na dodir, uvećane dojke, iscjedak iz dojki, leukoreja	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edem
Pretrage	promjene tjelesne težine (porast ili gubitak), porast razine triglicerida	

Rizik od raka dojke

- Do 2 puta veći rizik za dijagnozu raka dojke zabilježen je u žena koje su uzimale kombiniranu terapiju estrogenom i progestagenom duže od 5 godina.
- Povećani rizik kod žena pri primijeni samo estrogenskog liječenja niži je od onoga primijećenog kod žena pri primijeni kombiniranog estrogensko-progestagenskog liječenja.
- Razina rizika ovisi o trajanju primjene (vidjeti dio 4.4).
- U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog placebom kontroliranog ispitivanja (ispitivanje WHI) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja.

Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene kod žena s indeksom tjelesne mase (ITM) 27 (kg/m²)

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 5 godina (50 - 54 godine)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL nakon 5 godina
		Samo estrogenski HNL	
50	13,3	1,2	2,7
		Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL	
50	13,3	1,6	8,0
* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²) Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke proporcionalno će se mijenjati.			

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50 - 59 godine)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL, nakon 10 godina
		Samo estrogenski HNL	
50	26,6	1,3	7,1
		Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL	
50	26,6	1,8	20,8
* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²) Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.			

WHI ispitivanja u SAD-u – dodatni rizik od raka dojke nakon petogodišnje primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini placebo tijekom razdoblja od 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a u razdoblju od 5 godina (95% CI)
		CEE samo estrogen	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA estrogen i progestagen[#]	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* WHI ispitivanje u žena bez maternice, a koje nije pokazalo porast rizika od raka dojke. [#] Kada je analiza ograničena na žene koje nisu upotrebljavale HNL prije početka ispitivanja, nije primijećen porast rizika tijekom prvih 5 godina liječenja; nakon 5 godina rizik je bio veći nego u nekorisnicama.			

Hiperplazija endometrija i karcinom

Žene u postmenopauzi koje imaju maternicu

Rizik za rak endometrija iznosi 5 na 1000 žena koje imaju maternicu a ne koriste HNL.

U žena s maternicom ne preporučuje se primjena samo estrogenskog HNL zato što povećava rizik raka endometrija (vidjeti dio 4.4). Ovisno o trajanju primjene samo estrogena i dozi estrogena, porast rizika za rak endometrija u epidemiološkim ispitivanjima kretao se između 5 i 55 dodatnih slučajeva na 1000 žena u dobi između 50 i 65 godina.

Rak jajnika

Primjena samo estrogenskog ili kombiniranog estrogenskog-progestagenskog HNL-a bila je povezana s blago povišenim rizikom za dijagnozu raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Metaanalizom podataka iz 52 epidemiološka ispitivanja utvrđen je porast rizika za rak jajnika u žena koje trenutno koriste HNL u usporedbi sa ženama koje nikad nisu koristile HNL (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Za žene u dobi od 50 do 54 godine primjena HNL-a tijekom 5 godina ima za posljedicu oko 1 dodatni slučaj na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godina, koje ne upotrebljavaju HNL, kod oko 2 na 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika tijekom 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

HNL je povezan s 1,3 - 3 puta većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava ovog događaja vjerojatnija je u prvoj godini primjene hormonskog liječenja (vidjeti dio 4.4). Rezultati ispitivanja WHI prikazani su u nastavku:

Ispitivanja WHI – dodatni rizik od VTE tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL
Samo peroralni estrogen*			
50 – 79	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Peroralna kombinacija estrogen-progestagen			
50 – 79	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Ispitivanja u žena bez maternice

Rizik od bolesti koronarnih arterija

Rizik od koronarne bolesti blago je povećan u korisnica kombiniranog estrogensko-progestagenskog HNL-a starijih od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Rizik od ishemijskog moždanog udara

Primjena samo estrogenskog i kombiniranog estrogenskog-progestagenskog liječenja povezana je s do 1,5 puta većim relativnim rizikom za ishemijski moždani udar. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom uporabe HNL-a.

Ovaj relativni rizik ne ovisi o dobi ili trajanju primjene, ali budući da je početni rizik uvelike ovisan o dobi, sveukupni rizik od pojave moždanog udara u žena koje upotrebljavaju HNL povećava se s godinama, vidi točku 4.4.

Kombinirana WHI ispitivanja - Dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara* tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica tijekom 5 godina
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*Nije učinjena diferencijacija između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara

Drugi rizici

Zabilježene su i druge nuspojave povezane s liječenjem estrogenom/progestagenom.

- bolest žučnog mjehura

- poremećaji kože i potkožnog tkiva: multiformni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura
- dijagnoza vjerojatne demencija u dobi iznad 65 godina (vidi dio 4.4)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nuspojave - poput gastrointestinalnih tegoba, mučnine itd. - mogu nastupiti nakon slučajne ili namjerne primjene velike količine Linoladiola. Liječenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina - prirodni i polusintetski estrogenski, ATK oznaka: G03CA03

Djelatna tvar, sintetski 17 β -estradiol, kemijski je i biološki identičan endogenom humanom estradiolu.

Vaginalno primijenjeni estrogen ublažava simptome vaginalne atrofije nastale zbog pomanjkanja estrogena u žena u menopauzi.

Ublažavanje vaginalnih simptoma postignuto je tijekom prva 4 tjedna liječenja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Kada se primjenjuje vaginalno, estradiol se apsorbira s epitela rodnice i prodire u krv u koncentracijama koje su iznad raspona koncentracija u postmenopauzi.

Sljedeće su vrijednosti utvrđene nakon primjene jedne doze od 2 g Linoladiola, što odgovara 200 μ g E2: $AUC_{0-36} = 1285,2 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$ i $C_{\max} = 103,5 \text{ pg/ml}$. Geometrijska srednja vrijednosti poluvijeka E2 bila je 5,05 h, s velikom interindividualnom varijabilnošću.

U ispitivanju primjene višekratnih doza tijekom četiri tjedna, srednja vrijednost koncentracije estradiola na početku liječenja i najniža vrijednost koncentracije tijekom liječenja (procijenjena približno 36 sati nakon posljednje primjene ispitivanog lijeka) iznosila je 6,4 pg/ml odnosno 15,1 pg/ml. U ovom ispitivanju nisu mjerene razine $C_{\max}$.

Estradiol se brzo metabolizira u jetri i probavnom traktu na estron i potom na estriol.

Konverzija estradiola u estriol je ireverzibilna. Više od 95 % estriola izlučuje se mokraćom, većinom u obliku glukuronida.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

17 β -estradiol je dobro poznata tvar. Neklinička ispitivanja nisu pružila nova važna saznanja o sigurnosti kliničke primjene osim onih već navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari:

sorbitanstearat
benzilni alkohol

cetilpalmitat
oktildodekanol
cetilni i stearilni alkohol
natrijev citrat
polisorbat 60
pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja tube: 1 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

25 g kreme u aluminijskoj tubi i plastični vaginalni aplikator u zaštitnoj vrećici, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel,
Sudbrackstrasse 56, 33611 Bielefeld, Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-419301744

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. prosinac 2005.

Datum posljednje obnove: 16. lipnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. prosinca 2025.