

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linoladiol N 100 mikrogramů/g vaginální krém

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g krému obsahuje estradiolum hemihydricum 103,3 mikrogramů (odpovídá estradiolum 100 mikrogramů)

*Pomocné látky se známým účinkem:* benzylalkohol, cetylstearylalkohol

*Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1*

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální krém.

Bílý až slabě nažloutlý krém, se slabým charakteristickým zápachem.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba příznaků vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogenů u postmenopauzálních žen.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

##### Způsob podání:

Krém k vaginálnímu podání

Linoladiol N se podává pomocí aplikátoru.

Aplikátor je nutné po každém použití očistit teplou vodou.

Léčbu lze zahájit v kterýkoli vhodný den.

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

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

**Počáteční dávka:** Jedna dávka z naplněného aplikátoru (= 2 g krému) se aplikuje před uložením se ke spánku. Krém se má aplikovat každý druhý den, tj. ve 48hodinových intervalech po dobu jednoho týdne.

**Udržovací dávka po dobu maximálně 2-4 týdnů:** Jedna dávka z naplněného aplikátoru (= 2 g krému) se aplikuje před uložením se ke spánku dvakrát týdně.

Linoladiol N se má používat k jednorázové léčbě v délce maximálně 4 týdnů.

U dlouhodobé nebo opakované léčby není známa bezpečnost pro endometrium. Vzhledem k tomu, že při léčbě přípravkem Linoladiol N dochází k systémové expozici, nedoporučuje se dlouhodobá léčba trvající déle než 4 týdny. Při použití přípravku Linoladiol N po dobu nepřekračující 4 týdny není třeba současně užívat progestagen. Jestliže symptomy trvají déle než 4 týdny, je nutné zvážit alternativní terapii.

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

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

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

### **Pediatrická populace**

Linoladiol N se nemá používat u dětí a dospívajících.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Linoladiol N se nesmí používat v následujících případech:

- známý, v minulosti prodělaný nebo suspektní karcinom prsu,
- známé nebo suspektní estrogen-dependentní maligní tumory (např. karcinom endometria),
- nediagnostikované krvácení z genitálií,
- neléčená hyperplazie endometria,
- v minulosti prodělaný nebo současný žilní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza, plicní embolie),
- známé trombofilní poruchy (např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4),
- aktivní nebo nedávné arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu),
- akutní onemocnění jater nebo onemocnění jater v anamnéze, pokud nedošlo k normalizaci testů jaterních funkcí,
- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- porfyrie.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Hormonální substituční terapie (Hormone Replacement Therapy - HRT) postmenopauzálních symptomů se má zahajovat pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je nutné minimálně jednou ročně provést pečlivé zhodnocení rizik a přínosů a HRT má pokračovat, pouze pokud přínosy převyšují rizika.

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

Během léčby přípravkem Linoladiol N dochází ke zvýšení hladiny estradiolu v plazmě nad úroveň fyziologického rozmezí u postmenopauzálních žen.

Z bezpečnostních důvodů je proto maximální doba trvání léčby omezena na 4 týdny. Kvůli možným systémovým účinkům je nutná opatrnost.

#### Lékařské vyšetření/další sledování

Před zahájením nebo obnovením hormonální terapie je nutné zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánevního dna a prsů) se má řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. Během

léčby se doporučují pravidelné kontroly, jejichž frekvence a povaha mají být individuálně přizpůsobeny dané ženě. Ženy mají být informovány, jaké změny v prsou mají hlásit lékaři nebo zdravotní sestře. Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby pacientky.

#### Stavy vyžadující dohled

Pokud je přítomen jakýkoliv z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/nebo se zhoršil v průběhu těhotenství nebo předchozí hormonální léčby, je třeba pacientku pečlivě sledovat. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou vyskytnout opakovaně nebo se mohou během léčby estrogenu zhoršit, jde zejména o tyto zdravotní problémy:

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

#### Důvody pro okamžité ukončení léčby

Léčba musí být ukončena v případě, že dojde k odhalení kontraindikace nebo nastanou následující situace:

- žloutenka nebo zhoršení funkce jater,
- významný vzestup krevního tlaku,
- nový výskyt migrenózních bolestí hlavy,
- těhotenství.

#### Hyperplazie a karcinom endometria

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

Odhady rizika jsou odvozeny ze systémové expozice (HRT). Bezpečnost pro endometrium v případě dlouhodobé nebo opakované léčby nebyla u přípravku Linoladiol N zkoumána v klinických studiích a není proto známa. Vzhledem k tomu, že při léčbě přípravkem Linoladiol N dochází k systémové expozici, nedoporučuje se překračovat maximální délku jednotlivé léčby, která činí 4 týdny (viz bod 4.2).

Pokud se kdykoliv během terapie objeví krvácení nebo špinění nebo pokud přetrvávají po léčbě, je nutné zjistit příčinu, což může zahrnovat provedení endometriální biopsie k vyloučení endometriální malignity.

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

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

### Karcinom prsu

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen a nebo HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

Studie WHI nezjistila zvýšené riziko karcinomu prsu u žen po hysterektomii, které užívaly HRT obsahující pouze estrogeny. Observační studie většinou uváděly malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je nižší než riziko u uživatelék kombinace estrogenu a progestagenu.

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

HRT, zejména kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem, zvyšuje denzitu mamografických snímků, což může mít negativní vliv na radiologickou detekci karcinomu prsu.

### Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy pocházející z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko u žen užívajících hormonální substituční terapii obsahující pouze estrogeny nebo kombinaci estrogenu a progestagenu, které se projeví během 5 let od užívání a po ukončení užívání se snižuje.

Některé studie včetně hodnocení WHI nasvědčují, že použití kombinované HRT může představovat podobné nebo mírně menší riziko (viz bod 4.8).

### Žilní tromboembolismus

HRT je spojována s 1,3-3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později.

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

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

Stejně jako u všech pacientů po chirurgickém výkonu je nutné zvážit preventivní opatření k pooperační prevenci VTE. Pokud má po elektivním chirurgickém výkonu následovat delší imobilizace, je doporučeno přerušit užívání přípravku Linoladiol N. Ženám bez VTE v osobní anamnéze, ale s příbuznou osobou prvního stupně s anamnézou trombózy v mladém věku, je možné po pečlivém vysvětlení tohoto omezení nabídnout screening (screening odhalí pouze část trombofilních defektů).

Pokud je u rodinných příslušníků zjištěn trombofilní defekt segregující s trombózou, nebo pokud je defekt „závažný“ (např. nedostatek antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo jejich kombinace), je HRT kontraindikována.

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

Pokud se VTE rozvine po zahájení léčby, podávání léčiva je třeba ukončit. Pacientkám je třeba doporučit, aby se okamžitě obrátily na lékaře, když si všimnou možných symptomů tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi, dušnost).

#### Ischemická choroba srdeční (CAD-coronary artery disease)

Randomizované kontrolované studie neposkytly žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen s existující ischemickou chorobou srdeční nebo bez ní, které užívaly kombinaci estrogenu a progestagenu nebo pouze samotné estrogény.

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

#### Ischemická mozková příhoda

Kombinovaná terapie estrogenem a progestagenem a terapie obsahující pouze estrogény jsou spojovány až s 1,5násobným zvýšením rizika ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s časem od nástupu menopauzy. Protože je výchozí riziko mozkové příhody silně závislé na věku, celkové riziko mozkové příhody se u žen užívajících HRT zvyšuje s věkem.

#### Hepatitida C

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinásobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

#### Další stavy

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

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

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

Estrogény zvyšují hladinu vazebného globulinu pro tyroxin (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny hormonů štítné žlázy v oběhu (měřené jódem vázaným na proteiny v séru (PBI)), hladinami T4 (stanovenými chromatograficky nebo radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Vazebný poměr T3 se snižuje, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 jsou nezměněny. Může dojít také ke zvýšení hladin dalších vazebných proteinů v séru, např. globulinu vázajícího kortikosteroidy (CBG) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů, resp. pohlavních steroidů v oběhu. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů se nemění. Mohou být zvýšené i další plazmatické proteiny (angiotensinogen/reninový substrát, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

HRT nezlepšuje kognitivní funkce. Existují určité důkazy z hodnocení WHI týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začnou užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen po 65. roce života.

#### Lokální nežádoucí příhody

Aplikátor pro intravaginální použití může způsobit malé lokální poranění, zejména u žen se závažnou vaginální atofií.

Pomocnými látkami jsou benzylalkohol a cetylstearylalkohol.

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg benzylalkoholu v jedné dávce. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci a mírné místní podráždění.

Tento léčivý přípravek obsahuje cetylstearylalkohol, který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu).

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

Interakce přípravku Linoladiol N s jinými léčivými přípravky nebyly zkoumány.

Metabolismus estrogenů může být nicméně zvýšen při současném použití látek, o kterých je známo, že indukují enzymy metabolizující léčiva, konkrétně enzymy cytochromu P450, jako jsou např. antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

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

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

Vliv HRT s estrogeny na jiné léčivé přípravky

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogeny s lamotriginem, byl prokázán významný pokles plazmatických koncentrací lamotriginu způsobený indukcí glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi hormonální substituční terapií a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky společně, existuje.

##### Další interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinásobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem (viz bod 4.4).

Při vaginálním podání nedochází k efektu prvního průchodu játry, a tudíž mohou být vaginálně podané estrogeny méně zasaheny účinkem enzymových induktorů než hormony podávané perorálně.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Přípravek Linoladiol N není indikován během těhotenství. Pokud žena během léčby přípravkem Linoladiol N otěhotní, má se léčba okamžitě ukončit. Výsledky většiny dosavadních epidemiologických studií relevantních z hlediska neúmyslné expozice plodu estrogenům neukazují na teratogenní ani fetotoxický účinek.

##### Kojení

Přípravek Linoladiol N se nemá používat v období kojení.

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

Přípravek Linoladiol N nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky související s přípravkem Linoladiol N:

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

Následující nežádoucí účinky byly spojeny s perorální a/nebo transdermální terapií estrogenem:

Třída orgánových systémů	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $> 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Infekce a infestace		Vaginitida, včetně vaginální kandidózy
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy	Deprese	Změny libida, poruchy nálady
Poruchy nervového systému		Závrať, bolest hlavy, migréna, úzkost
Poruchy oka		Nesnášenlivost kontaktních čoček
Cévní poruchy		Žilní trombóza, plicní embolie
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, nadýmání, bolest břicha

Poruchy jater a žlučových cest		Onemocnění žlučníku
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	Chloasma, hirsutismus, pruritus, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie, křeče dolních končetin	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Abnormální děložní krvácení (mimomenstruační krvácení/špinění), bolest prsu, citlivost prsů, zvětšení prsů, výtok z prsů, leukorea	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém
Vyšetření	Změny tělesné hmotnosti (zvýšení nebo snížení), zvýšená hladina triacylglycerolů	

### **Další rizika**

V souvislosti s léčbou kombinací estrogenu/progestagenu byly hlášeny další nežádoucí účinky.

- Poruchy kůže a podkožní tkáň: erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura,
- Pravděpodobnost demence u osob starších 65 let (viz bod 4.4)
- Onemocnění žlučníku

### **Riziko karcinomu prsu**

- Je hlášeno až 2násobné zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu u žen, které užívají kombinovanou terapii estrogenem a progestagenem po dobu delší než 5 let.
- Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.
- Úroveň rizika závisí na době trvání užívání (viz bod 4.4).
- Dále jsou uvedeny odhady absolutního rizika založené na výsledcích největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI) a největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií.

### **Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií**

**Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**



Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období (50–54 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT po pětiletém období
		HRT obsahující samotný estrogen	
50	13,3	1,2	2,7
		Kombinace estrogen-progestagen	
50	13,3	1,6	8,0

\* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).  
Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

#### Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v desetiletém období (50–59 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT po desetiletém období
		HRT obsahující samotný estrogen	
50	26,6	1,3	7,1
		Kombinace estrogen-progestagen	
50	26,6	1,8	20,8

\* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

#### Hyperplazie nebo karcinom endometria

##### Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko rakoviny endometria u žen s dělohou neužívajících HRT je zhruba 5 žen z 1 000. V závislosti na délce trvání užívání pouze estrogeneru a na dávce estrogeneru bylo riziko rakoviny endometria v epidemiologických studiích různé, a to mezi 5 a 55 novými případy diagnostikovanými u jedné ženy z 1 000 ve věku mezi 50 a 65 lety.

##### Karcinom ovarií

Užívání HRT obsahující pouze estrogenery nebo obsahující kombinaci estrogeneru a progestagenu je spojováno s mírně vyšším rizikem karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Metaanalýza z 52 epidemiologických studií uvádí zvýšené riziko rakoviny ovarií u žen aktuálně užívajících HRT ve srovnání s ženami, které nikdy neužívaly HRT (RR 1,43, 95 % CI 1,31-1,56). U žen ve věku 50 a 54 let užívajících HRT po dobu 5 to představuje 1 nový případ na 2 000 uživatelék. V případě žen ve věku 50 a 54 let, které neužívají HRT, to pak představuje zhruba 2 ženy z 2 000 s diagnózou rakoviny ovarií během období 5 let.

##### Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3 až 3násobným zvýšením relativního rizika rozvoje žilního tromboembolismu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální terapie (viz bod 4.4). Níže jsou uvedeny výsledky studií WHI:

Studie WHI – dodatečné riziko VTE v průběhu 5 let užívání

### Studie WHI – dodatečné riziko VTE v průběhu 5 let užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen rameno s placebem po dobu 5 let	Poměr rizika a 95 % CI	Další případy na 1 000 uživatelů
Pouze perorální estrogény*			
50–79	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Perorální kombinace estrogenu a progestagenu			
50–79	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Studie u žen bez dělohy

Riziko ischemické choroby srdeční

Riziko ischemické choroby srdeční je mírně vyšší u žen užívajících HRT kombinující estrogen a progestagen, kterým je více než 60 let (viz bod 4.4).

Riziko ischemické mozkové příhody

Terapie obsahující pouze estrogény i terapie kombinující estrogen a progestagen jsou spojovány až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během užívání HRT nezvýšilo.

Toto relativní riziko není závislé na věku nebo na době užívání, ale protože je základní riziko silně závislé na věku, celkové riziko mozkové příhody u žen, které užívají HRT, se bude zvyšovat s věkem, viz bod 4.4.

### Kombinované studie WHI - Dodatečné riziko ischemické mozkové příhody\* během 5letého užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen rameno s placebem po dobu 5 let	Poměr rizika a 95 % CI	Další případy na 1 000 uživatelů po dobu 5 let
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Nebylo rozlišováno mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

### 4.9 Předávkování

Nežádoucí účinky - např. gastrointestinální obtíže, nauzea atd. - se mohou objevit po náhodném nebo úmyslném podání velkého množství přípravku Linoladiol N. Léčba je symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Přírodní a semisyntetické estrogeny, samotné. ATC kód: G03CA03

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

Vaginálně podaný estrogen zmírňuje příznaky vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogenů u postmenopauzálních žen.

Úlevy od vaginálních příznaků bylo dosaženo během prvních 4 týdnů léčby.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

Po podání jedné dávky 2 g přípravku Linoladiol N, která je ekvivalentem 200 mikrogramů E2, byly stanoveny následující hodnoty:  $AUC_{0-36} = 1285,2 \text{ pg/ml}\cdot\text{h}$  a  $C_{\max} = 103,5 \text{ pg/ml}$ . Geometrický průměrný poločas E2 byl 5,05 hodiny, s vysokou interindividuální variabilitou.

V rámci čtyřtýdenní studie s několika dávkami byla průměrná koncentrace estradiolu v séru 6,4 pg/ml a průměrná nejnižší hodnota před podáním další dávky (odhadem asi 36 hod po posledním podání hodnoceného léčiva) byla 15,1 pg/ml. Hodnoty  $C_{\max}$  nebyly v této studii měřeny.

Estradiol je rychle odbouráván v játrech a v gastrointestinálním traktu na estron a dále pak na estriol. Konverze estradiolu na estriol je ireverzibilní. Přes 95 % estriolu je vylučováno v moči, převážně ve formě glukuronidů.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

17 $\beta$ -estradiol je dobře známá látka. Neklinické údaje nepřinesly žádné další relevantní údaje týkající se klinické bezpečnosti kromě těch, které jsou již uvedeny v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

Velikosti balení: 25 g krému pro vaginální použití

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

Tel.: +49 (0)521 8808 05  
Fax: +49 (0)521 8808 334  
E-mail: [aw-info@drwolffgroup.com](mailto:aw-info@drwolffgroup.com)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

54/679/96-C

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

Datum první registrace: 15. 2. 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 3. 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 8. 2023