

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linoladiol® N

0,01033 g Estradiol-Hemihydrat (entspr. 0,01 g Estradiol) pro 100 g Creme.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Estradiol-Hemihydrat

100 g Creme (Ö/W-Emulsion) enthalten 0,01033 g Estradiol-Hemihydrat (entspr. 0,01 g Estradiol).

Sonstige Bestandteile: Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.) [pflanzlich].

Zur vollständigen Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme zur vaginalen Anwendung.

Weißer, geschmeidiger Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von vaginaler Atrophie aufgrund von Estrogenmangel bei postmenopausalen Frauen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzestmögliche Therapieanwendung anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung: Vaginalcreme

Linoladiol N sollte mit einem Applikator eingeführt werden.

Eine Applikatorfüllung (= 2 g Creme) wird vor dem Schlafengehen eingeführt. Während der ersten Woche sollte Linoladiol N jeden zweiten Tag, d.h. in Abständen von 48 Stunden, und danach zweimal wöchentlich (Erhaltungsdosis) angewendet werden. Der Applikator sollte nach jedem Gebrauch mit warmem Wasser gereinigt werden.

Die Behandlung kann an einem beliebigen Tag begonnen werden.

Die maximale Behandlungsdauer beträgt 4 Wochen.

Die endometriale Sicherheit einer verlängerten Behandlung sowie wiederholter Behandlungszyklen ist nicht erwiesen. Da es während der Behandlung mit Linoladiol N zu einer systemischen Exposition kommt, wird eine verlängerte Behandlung von mehr als 4 Wochen nicht empfohlen. Wenn die Symptome länger als 4 Wochen anhalten, sollten alternative Therapien in Erwägung gezogen werden.

Wenn unerwartete Blutungen auftreten, muss die Behandlung mit Linoladiol N unterbrochen werden, bis die Ursache der Blutungen geklärt ist (siehe Abschnitt 4.4 zur endometrialen Sicherheit).

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte sie nachgeholt werden, sobald sich die Patientin erinnert. Eine doppelte Dosis sollte vermieden werden.

Die Erfahrungen in der Behandlung von Frauen im Alter von über 65 Jahren sind begrenzt.

4.3 Gegenanzeigen

Linoladiol N sollte in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z.B. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z.B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionstests nicht normalisiert haben
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Hormonsubstitutionstherapie (HRT) sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.

Linoladiol N sollte nicht bei Patientinnen angewendet werden, die mit einer systemischen Hormonsubstitutionstherapie (HRT) behandelt werden.

Während der Behandlung mit Linoladiol N kommt es nach jeder Anwendung zu einem vorübergehenden Anstieg der Estradiol-Plasmaspiegel oberhalb des physiologischen Bereichs postmenopausaler Frauen. Aus Sicherheitsgründen ist die Behandlungsdauer daher auf 4 Wochen begrenzt. Es ist auf mögliche systemische Wirkungen zu achten.

Medizinische Untersuchung/Verlaufsuntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormontherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Gegen-

anzeigen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Situation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mitteilen sollten. Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammografie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Das pharmakokinetische Profil von Linoladiol N zeigt, dass es während der Behandlung zu einer systemischen Resorption von Estradiol in Konzentrationen kommt, die vorübergehend oberhalb der postmenopausalen Spiegel liegen (siehe Abschnitt 5.2). Da es sich jedoch um ein HRT-Arzneimittel handelt, ist Folgendes zu berücksichtigen:

Erkrankungen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Erkrankungen während der Estrogentherapie erneut auftreten oder sich verschlechtern können, insbesondere:

- Leiomyom (Uterusfibromyome) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z.B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematosus
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Während der Behandlung mit Linoladiol N kommt es nach jeder Anwendung zu einem Anstieg der Estradiol-Plasmaspiegel oberhalb des physiologischen Bereichs postmenopausaler Frauen. Aus Sicherheitsgründen ist die Behandlungsdauer daher auf 4 Wochen begrenzt. Es ist auf mögliche systemische Wirkungen zu achten.

Linoladiol N sollte nicht bei Patientinnen angewendet werden, die mit einer systemischen Hormonsubstitutionstherapie (HRT) behandelt werden.

Gründe für den sofortigen Abbruch der Behandlung

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Gegenanzeige sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion

- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Frauen mit einem intakten Uterus mit abnormalen Blutungen unbekannter Ursache oder Frauen mit einem intakten Uterus, die zuvor mit unopponierten Estrogenen behandelt wurden, sollten besonders sorgfältig untersucht werden, um eine Hyperstimulation/maligne Erkrankung des Endometriums vor Beginn der Behandlung mit Linoladiol N auszuschließen.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasien und -karzinome bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne diese Therapie, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis. Nach Beendigung der Behandlung bleibt das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht.

Die endometriale Sicherheit einer Langzeitanwendung (mehr als ein Jahr) oder einer wiederholten Anwendung lokaler vaginal verabreichter Estrogene ist unbekannt. Bevor ein 4-wöchiger Behandlungszyklus mit Linoladiol N wiederholt wird, sollte die Behandlung daher überprüft werden, insbesondere in Hinblick auf etwaige Symptome von Endometriumhyperplasien oder -karzinomen.

Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Blutungen oder Schmierblutungen auftreten, sollte die Ursache geklärt werden. Dies kann eine Endometriumbiopsie zum Ausschluss einer malignen Erkrankung des Endometriums umfassen.

Die Frauen sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn während der Behandlung mit Linoladiol N Blutungen oder Schmierblutungen auftreten.

Eine unopponierte Estrogen-Stimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher ist bei der Anwendung dieses Arzneimittels bei Frauen, bei denen aufgrund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde, Vorsicht geboten, vor allem, wenn eine residuale Endometriose vorliegt.

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Brustkrebs

Die Gesamtevidenz weist auf ein erhöhtes, von der Anwendungsdauer der HRT abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Progestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten.

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein geringfügig

erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Progestagen-Kombinationen.

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das Grundrisiko zurück.

Ein Zusammenhang zwischen Brustkrebsrisiko und der lokalen vaginalen Estrogentherapie ist unsicher.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Progestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammografie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Einige Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Ein Zusammenhang zwischen dem Ovarialkarzinom-Risiko und der lokalen vaginalen Estrogentherapie ist unsicher.

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), d.h. tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien, verbunden. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später.

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und darf daher bei diesen Patientinnen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Ein Zusammenhang zwischen venösen Thromboembolien und der lokalen vaginalen Estrogentherapie ist unsicher.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen

vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen).

Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so darf eine HRT nicht angewendet werden.

Bei Frauen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulation sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sich sofort an einen Arzt wenden müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (z. B. schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Progestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Ischämischer Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Progestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten ischämischen Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu.

Ein Zusammenhang zwischen ischämischen Schlaganfällen und der niedrigdosierten lokalen vaginalen Estrogentherapie ist unsicher.

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition (HRT) erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Sonstige Erkrankungen

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie sollten während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Ein Zusammenhang zwischen vorbestehender Hypertriglyzeridämie und der niedrigdosierten lokalen vaginalen Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie ist unsicher.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und freien T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise aus der WHI-Studie auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

In seltenen Fällen wurden nach der Anwendung von Hormonen, wie die in Linoladiol N enthaltene Substanz, benigne und in noch selteneren Fällen maligne Lebertumore beobachtet, die in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen führten. Bei Auftreten schwerer Beschwerden im Oberbauch, einer vergrößerten Leber oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung sollte bei der Differentialdiagnose ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

Hinweis:

Der intravaginale Applikator kann zu einem leichten lokalen Trauma führen, insbesondere bei Frauen mit schwerer Vaginalatrophie.

Linoladiol N sollte nicht unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr und nicht als Gleitmittel verwendet werden, um mögliche unerwünschte Wirkungen beim Partner zu vermeiden.

Die Anwendung von Linoladiol N zusammen mit Latexprodukten (z. B. Kondome, Diaphragma) kann die Funktionsfähigkeit dieser Produkte senken und somit ihre Zuverlässigkeit einschränken, da Linoladiol N Hilfsstoffe enthält (andere Inhaltsstoffe, insbesondere Stearate).

Cetylstearylalkohol kann lokale Hautreizungen hervorrufen (z. B. Kontaktdermatitis).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Linoladiol N mit anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht.

Der Metabolismus der Estrogene kann jedoch durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Linoladiol N ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Linoladiol N zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden. Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Estrogenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Linoladiol N sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Linoladiol N Auswirkungen auf die Aufmerksamkeit oder Koordination hat.

4.8 Nebenwirkungen

Erfahrung nach der Markteinführung

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden im Zusammenhang mit Linoladiol N berichtet:

Siehe untenstehende Tabelle

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden mit einer oralen und/oder transdermalen Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie in Zusammenhang gebracht (Klasseneffekte):

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Brustkrebs-Risiko

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Progestogen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Progestogen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4 und Tabelle 3 auf Seite 5

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasien und -karzinome bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Ovarialkarzinom

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Die Langzeitanwendung von Estrogen-Monarzneimitteln und von Estrogen-Progestogen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT 1 zusätzlicher Fall pro 2 500 Anwenderinnen.

Risiko venöser Thromboembolien

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Systemorganklasse (MedDRA)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Sehr selten (< 1/10 000)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Vorübergehende, leichte lokale Reizungen (z. B. Pruritus, Brennen), Leichter Ausfluss	Übersensibilisierungsreaktion der Haut (allergisches Kontaktekzem)

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10 (≥ 1 % und < 10 %)	Gelegentlich > 1/1000 bis < 1/100 (> 0,1 % und < 1 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis, einschließlich vaginaler Candidose
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Veränderungen der Libido, Störung des Gemütszustands
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Migräne, Angst
Augenerkrankungen		Unverträglichkeit gegenüber Kontaktlinsen
Gefäßerkrankungen		Venenthrombose, Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Blähungen, Abdominalschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen		Gallenblasenerkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	Chloasma/Melasma, Hirsutismus, Pruritus, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie, Beinkrämpfe	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Abnormale Uterusblutung (Durchbruchblutung, Schmierblutung), Brustschmerzen, Brustschmerzempfindlich, Brustvergrößerung, Brustdrüsenabsonderung, Leukorrhoe	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödem
Untersuchungen	Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme), Triglyzeride erhöht	

Tabelle 2 **Million Women Study (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung**

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Risiko-Verhältnis	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 %-KI)
		Estrogen-Monotherapie	
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
		Estrogen-Progestogen-Kombinationstherapie	
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

Risiko-Verhältnis insgesamt. Das Risiko-Verhältnis ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. einer tiefen Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im Folgenden dargestellt:

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

Risiko einer koronaren Herzkrankheit
Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Progestogen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung

einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfall-Risiko

Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten.

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Progestogen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

Im Zusammenhang mit einer Estrogen-/Progestogen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet. Die Risikoschätzungen wurden anhand der systemischen Exposition erstellt und es ist nicht bekannt, inwiefern diese für die lokale Behandlung gelten:

- Haut- und Unterhauterkrankungen: Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).
- Gallenblasenerkrankung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzugeben.

4.9 Überdosierung

Unerwünschte Wirkungen, wie etwa Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit usw., können nach einer unbeabsichtigten oder beabsichtigten Verabreichung großer Mengen von Linoladiol N auftreten. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein.
ATC-Code: G03CA03

Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch.

Tabelle 3 WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Risiko-Verhältnis und 95%-KI	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95%-KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
Estrogen & Progestogen (CEE + MPA) [§]			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten.

§ Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

Tabelle 4

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risiko-Verhältnis und 95%-KI	Zusätzliche Fälle pro 1 000 Anwenderinnen
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Kombinierte orale Estrogen-Progestogen-Therapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 5

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risiko-Verhältnis und 95%-KI	Zusätzliche Fälle pro 1 000 Anwenderinnen nach 5-jähriger Anwendung
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Körpereigenes 17β-Estradiol induziert die primären und sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale und erhält sie aufrecht. Die biologischen Wirkungen von 17β-Estradiol werden mittels einer Reihe spezifischer Estrogenrezeptoren ausgeübt. Der Steroid-Rezeptor-Komplex ist an die DNS der Zellen gebunden und induziert die Synthese spezifischer Hormone.

Die Reifung des Vaginalepithels hängt von den Estrogenen ab. Estrogene erhöhen die Anzahl der Oberflächen- und Intermediärzellen und senken die Anzahl der Basalzellen im Vaginalabstrich.

Estrogene halten den vaginalen pH etwa im normalen Bereich (4,5), was die normale Bakterienflora verbessert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei vaginaler Anwendung wird Estradiol vom Vaginalepithel resorbiert und gelangt in Konzentrationen in die Blutbahn, die vorübergehend oberhalb des postmenopausalen Bereichs liegen.

Die folgenden Werte wurden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 2 g Linoladiol N, die 200 µg E2 entsprechen, bestimmt: $AUC_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$; $AUC_{0-tz} = 799,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$; $C_{\text{max}} = 86,2 \text{ pg/ml}$. Der geometrische Mittelwert der Halbwertszeit von E2 betrug 5,05 Stunden, wobei eine

hohe interindividuelle Variabilität bestand. In einer anderen Studie betrugen die mittleren Estradiol-Serumkonzentrationen zu Beginn und an Tag 31 (d. h. etwa 36 Stunden nach Applikation des Prüfpräparats an Tag 29) 6,4 pg/ml bzw. 15,1 pg/ml bei den Anwenderinnen von Linoladiol N und 4,4 pg/ml bzw. 6,2 pg/ml in der Placebogruppe.

Estradiol wird in der Leber und im Darmtrakt schnell zu Estron und danach zu Estriol metabolisiert. Die Umwandlung von Estradiol zu Estriol ist irreversibel. Mehr als 95 % des Estriols werden in den Urin ausgeschieden, vor allem in Form von Glukuroniden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

17β-Estradiol ist eine gut bekannte Substanz. Nicht-klinische Studien lieferten keine zusätzlichen relevanten Daten zur klinischen Sicherheit jenseits der bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol, Cetylpalmitat (Ph.Eur.), Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.) [pflanzlich], Natriumcitrat-Dihydrat (E 331), Octyldodeca-

nol (Ph.Eur.), Polysorbat 60, Sorbitanstearat (E 491), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- im unversehrten Behältnis: 3 Jahre
- nach Anbruch: Solange sich die Beschaffenheit der Creme (Farbe, Geruch, Konsistenz) nicht deutlich verändert hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Verschlusskappe aus Polyethylen HD.

Packungsgrößen: 25 g/35 g/50 g Creme zur vaginalen Anwendung (Packungen mit 25 g, 35 g und 50 g Tuben jeweils mit Applikator).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. August Wolff
GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstraße 56, 33611 Bielefeld
Telefon: (0521) 8808-05
Telefax: (0521) 8808-334
E-mail: info@wolff-arzneimittel.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6824764.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.09.1967/11.07.2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt