

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linoladiol® N 100 Mikrogramm/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Estradiol

1 g Creme (Ö/W-Emulsion) enthält 103,3 Mikrogramm Estradiol-Hemihydrat (entspr. 100 Mikrogramm Estradiol).

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

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Benzylalkohol pro Anwendungsdosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme zur vaginalen Anwendung.

Weißer, geschmeidiger Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Symptome vaginaler Atrophie bei Estrogenmangel in der Postmenopause bei Frauen.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

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 kürzest mögliche Behandlungsdauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Art der Verabreichung:

Creme zur vaginalen Anwendung
Linoladiol N sollte mit einem Applikator angewendet werden.

Nach Gebrauch ist der Applikator jeweils mit warmem Wasser zu reinigen.

Die Behandlung kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Linoladiol N und Latexprodukten (z. B. Kondome, Diaphragmen) kann es wegen der in Linoladiol N enthaltenen Hilfsstoffe (andere Bestandteile, insbesondere Stearate) zur Verminderung der Funktionsfähigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Zuverlässigkeit dieser Produkte kommen.

Anfangsdosis: 1 Applikatorfüllung (= 2 g Creme) vor der Nachtruhe einführen. Die Creme sollte eine Woche lang an jedem 2. Tag, also in 48-stündigen Intervallen, aufgetragen werden.

Erhaltungsdosis für bis zu 2–4 Wochen: 1 Applikatorfüllung (= 2 g Creme) zweimal pro Woche vor der Nachtruhe einführen.

Linoladiol N sollte für eine einmalige Behandlungsphase von bis zu 4 Wochen angewendet werden.

Die endometriale Sicherheit im Falle einer längeren Behandlung und bei wiederholten Behandlungsverläufen ist nicht bekannt. Aufgrund der systemischen Exposition während der Behandlung mit Linoladiol N wird eine längere Behandlung über 4 Wochen hinaus nicht empfohlen. Es sind keine zusätzlichen Gestagene erforderlich, wenn Linoladiol N für bis zu 4 Wochen angewendet wird. Sollten die Symptome länger als 4 Wochen anhalten, sind andere Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung zu ziehen.

Sollten unerwartete Blutungen auftreten, muss die Behandlung mit Linoladiol N unterbrochen werden, bis die Blutungsursache abgeklärt wurde (siehe Abschnitt 4.4 „Endometriale Sicherheit“).

Wenn die Anwendung einer Dosis vergessen wurde, sollten Patientinnen diese sobald wie möglich nachholen. Die Anwendung einer doppelten Dosis sollte vermieden werden.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

Kinder und Jugendliche

Linoladiol N soll nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Linoladiol N darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter, früherer oder vermuteter Brustkrebserkrankung
- bei bekannten oder vermuteten estrogenabhängigen malignen Tumoren oder Verdacht darauf (z. B. Endometriumkarzinom)
- bei nicht diagnostizierten Blutungen im Genitalbereich
- bei unbehandelter Endometriumhyperplasie
- bei vorangegangener oder bestehender venöser Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bei bekannten thrombophilen Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- bei aktiven oder kürzlich aufgetretenen arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- bei akuter Lebererkrankung oder früherer Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionstests noch nicht normalisiert haben
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Behandlung von postmenopausalen Symptomen sollte eine Hormonersatztherapie (HET) lediglich bei Symptomen, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken, begonnen werden. In jedem Falle sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung mindestens einmal

pro Jahr erfolgen und eine HET-Behandlung nur fortgeführt werden, solange der Nutzen die Risiken überwiegt.

Linoladiol N sollte nicht bei Patientinnen angewendet werden, die sich einer systemischen Hormonersatztherapie (HET) unterziehen.

Während der Behandlung mit Linoladiol N steigt der Plasmaestradiolspiegel über den physiologischen Bereich postmenopausaler Frauen an.

Daher ist die Behandlungsdauer aus Sicherheitsgründen auf maximal 4 Wochen begrenzt. Aufgrund möglicher systemischer Wirkungen ist erhöhte Vorsicht erforderlich.

Medizinische Untersuchung/Nachuntersuchung

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormontherapie sind eine vollständige Anamnese der Patientin sowie ihrer Familie zu erheben. Eine körperliche Untersuchung (einschließlich Becken und Brüste) sollte sich daran orientieren und Gegenanzeigen und Warnhinweise hinsichtlich der Anwendung berücksichtigen. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen empfohlen, deren Häufigkeit und Art sich nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mitteilen müssen. Untersuchungen einschließlich Bildgebungsverfahren wie z. B. Mammographie sollten gemäß den aktuell geltenden Screening-Verfahren durchgeführt und den klinischen Bedürfnissen der Patientin angepasst werden.

Überwachungsbedürftige gesundheitliche Voraussetzungen

Sofern nachfolgend angeführte Gesundheitsbeschwerden oder -risiken vorliegen, sind in der Vorgeschichte bestanden und/oder sich während einer Schwangerschaft oder einer vorausgegangenen Hormontherapie verschlechtert haben, sollte die Patientin sorgfältig beobachtet werden. Dabei sollte Beachtung finden, dass die folgenden Gesundheitszustände während einer Estrogenbehandlung erneut auftreten oder sich verschlechtern können, insbesondere:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Störungen (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Erkrankungen der Leber (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung von Gefäßen
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- systemischer Lupus erythematoses
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie

- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

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

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- erneutes Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden. Das Risiko eines Endometriumkarzinoms ist bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie in Abhängigkeit von der Therapiedauer und der Dosierung 2–12-fach höher verglichen mit Nichtanwenderinnen. Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko über mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Schätzungen des Risikos basieren auf Daten bei systemischer Exposition (HET). Die Endometriumsicherheit von Linoladiol N im Falle einer längeren Behandlung und wiederholter Behandlungsverläufe wurde nicht in klinischen Studien untersucht und ist daher nicht bekannt. Aufgrund der systemischen Exposition während der Behandlung mit Linoladiol N wird eine längere Behandlung über einen einmaligen Behandlungszeitraum von länger als 4 Wochen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Treten während der Therapie Blutungen oder Schmierblutungen auf, sollte eine Untersuchung hinsichtlich der Ursache durchgeführt werden, die u. a. mit einer Endometriumbiopsie eine Endometrium malignität ausschließen kann.

Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie ihren Arzt aufsuchen sollten, wenn während der Behandlung mit Linoladiol N Blutungen oder Schmierblutungen auftreten.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher ist bei der Anwendung des Produkts bei Frauen, die sich zuvor aufgrund von Endometriose einer Hysterektomie unterzogen haben, Vorsicht geboten, insbesondere wenn bekannt ist, dass bei ihnen eine residuale Endometriose vorhanden ist.

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HET mit Östrogen und Gestagen oder eine HET nur mit Östrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HET abhängig.

In der WHI-Studie wurde kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen mit Hysterektomie festgestellt, die eine Estrogen-Monotherapie anwenden. In Beobachtungsstudien wurde ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt, das im Vergleich zu Estrogen-

Gestagen-Anwenderinnen jedoch geringer ist.

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HET abhängig ist. Wenn die HET mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

HET, besonders eine Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Erkennung von Brustkrebs beeinträchtigen kann.

Ovarialkarzinom

Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Daten aus einer großen Metaanalyse weisen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen hin, die eine Estrogen-Monotherapie oder eine kombinierte Estrogen-Gestagen-HRT anwenden, wobei sich dieses Risiko innerhalb von 5 Jahren der Anwendung manifestiert und nach Abbruch der Behandlung mit der Zeit abnimmt.

Einige Studien einschließlich der WHI-Studie legen dar, dass die Anwendung einer kombinierten HET ein ähnliches oder etwas geringeres Risiko als das einer Estrogen-Monotherapie mit sich bringen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HET ist mit einem 1,3–3-fach höheren Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d. h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie verbunden. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist im ersten Jahr einer HET wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt.

Patientinnen mit bekannten thrombophilen Zuständen haben ein erhöhtes Risiko für eine VTE, und eine HET kann dieses Risiko noch verstärken. Eine HET ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für eine VTE gehören die Anwendung von Estrogenen, höheres Alter, große Operationen, Adipositas aufgrund von längerer Immobilität (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Postpartalperiode, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Wenn nach einer geplanten Operation mit einer längeren Ruhigstellung zu rechnen ist, wird ein Abbruch der Behandlung mit Linoladiol N empfohlen. Bei Frauen ohne VTE in der persönlichen Krankengeschichte, bei denen aber ein Verwandter 1. Grades in der Krankengeschichte eine Thrombose im jugendlichen Alter aufweist, sollte nach sorgfältiger Beratung in Bezug auf die Einschränkungen (nur ein Teil der thrombophilen Erkrankungen wird

während eines Screenings erkannt) ein Screening angeboten werden.

Wird eine thrombophile Erkrankung identifiziert, die sich in der Familienanamnese in Form von Thrombosen bei Familienmitgliedern äußert oder schwerwiegend ist (wie z. B. C-Protein-, S-Protein oder Antithrombin-Mangel oder eine Kombination dieser Störungen), ist eine HET kontraindiziert.

Bei Frauen, die bereits eine chronische gerinnungshemmende Therapie erhalten, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer HET sorgfältig abgewogen werden.

Die Behandlung ist sofort abzubrechen, wenn Symptome einer VTE auftreten. Die Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses auftreten (z. B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzkrankheit

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen Schutz gegen einen Myokardinfarkt bei Frauen mit oder ohne vorbestehende KHK, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen- oder Estrogen-Monotherapie erhielten.

In randomisierten, kontrollierten Studien wurde kein erhöhtes KHK-Risiko bei Frauen mit Hysterektomie, die sich einer Estrogen-Monotherapie unterziehen, festgestellt.

Ischämischer Schlaganfall

Eine kombinierte Estrogen-Gestagen- und eine Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach höheren Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ändert sich nicht mit dem Alter oder der Zeit seit der Menopause. Da das grundlegende Risiko aber stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtschlaganfallrisiko bei Patientinnen, die eine HET erhalten, mit dem Alter an.

ALT Erhöhungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK), anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime Glecaprevir/Pibrentasvir geboten. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungen

Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen können, sollten Patientinnen mit

Herz- bzw. Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Frauen mit einer Vorerkrankung mit Hypertriglyceridämie sollten während einer Estrogensatztherapie oder einer HET engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogen-therapie massiv erhöhte Plasmatriglyceridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.

Estrogene erhöhen die Konzentration des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG), was zu einer erhöhten Gesamtkonzentration an zirkulierenden Schilddrüsenhormonen (gemessen anhand von proteingebundenem Jod (PBI)), erhöhten T4-Konzentrationen (anhand von Säulenchromatographie oder Radioimmunoassay) oder T3-Konzentrationen (anhand von Radioimmunoassay) führt. Die T3-Bindungskapazität ist herabgesetzt, was die erhöhte TBG-Konzentration widerspiegelt. Die Konzentrationen an freiem T4 und freiem T3 sind unverändert. Andere Bindeproteine können im Serum erhöht sein, d. h. Transcortin (CBG) und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), was zu einer höheren Konzentration an zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. Sexualsteroiden führt. Die Konzentrationen freier oder biologisch aktiver Hormone sind unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Ceruloplasmin).

Eine HET verbessert nicht die kognitive Funktion. Basierend auf der WHI-Studie gibt es einige Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer möglichen Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr eine kontinuierliche kombinierte HET oder Estrogen-Monotherapie beginnen.

Lokale unerwünschte Ereignisse

Intravaginale Applikatoren können geringe lokale Traumata verursachen, insbesondere bei Frauen mit schwerer vaginaler Atrophie.

Hilfsstoffe Benzylalkohol und Cetylstearylalkohol

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und leichte lokale Reizungen verursachen. Dieses Arzneimittel enthält Cetylstearylalkohol, der eine lokale Hautreizung (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen von Linoladiol N mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Der Stoffwechsel von Estrogenen kann durch die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen erhöht werden, die bekanntermaßen wirkstoffmetabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren, wie Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Obwohl Ritonavir und Nelfinavir als starke Inhibitoren bekannt sind, zeigen sie hingegen

bei gleichzeitiger Verabreichung mit Steroidhormonen induzierende Eigenschaften. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Metabolismus von Estrogenen zu einer verringerten Wirkung und zu Veränderungen des Blutungsprofils des Uterus führen.

Für östrogenhaltige hormonelle Kontrazeptiva wurde gezeigt, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von Lamotrigin aufgrund einer induzierten Glucoronidierung von Lamotrigin zu signifikant erniedrigten Plasmaspiegeln von Lamotrigin kommt. Dies kann zu einer verminderten Kontrolle von Krampfanfällen führen. Wenngleich die mögliche Wechselwirkung zwischen Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass ähnliche Interaktionen existieren. Entsprechend kann es bei Frauen, die beide Arzneimittel gleichzeitig anwenden, zu einer verminderten Kontrolle von Krampfanfällen kommen kann.

Sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime mit Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4) geboten.

Durch die vaginale Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, sodass vaginal angewendete Estrogene möglicherweise weniger durch Enzyminduktoren beeinflusst werden als oral eingenommene Hormone.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Linoladiol N ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn während der Behandlung mit Linoladiol N eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden. Die Ergebnisse der meisten epidemiologischen Studien, die für die unbeabsichtigte Estrogen-Exposition bei Feten relevant sind, haben bisher keinen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung ergeben.

Stillzeit

Linoladiol N sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Erfahrung nach der Marktzulassung

Die folgenden mit Linoladiol N in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen wurden berichtet:

Siehe Tabelle 1

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit oraler und/oder transdermalen Estrogen-therapie in Verbindung gebracht (Klasseneffekte):

Siehe Tabelle 2

Tabelle 1

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	Überempfindlichkeitsreaktion der Haut (allergisches Kontaktekzem)

Tabelle 2

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 vaginale Candidose
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Veränderungen der Libido, Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Migräne, Angstzustände

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Sonstige Risiken

Andere Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit Estrogen-Gestagen-Behandlungen berichtet.

- Erkrankungen der Haut und Unterhaut: Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Mögliche Demenz bei Patientinnen, die älter als 65 Jahre sind (siehe Abschnitt 4.4)
- Gallenblasenerkrankungen

Brustkrebs-Risiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre erhielten, wurde über ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose berichtet.
- Bei Anwenderinnen einer Östrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos hängt von der Anwendungsdauer ab (siehe Abschnitt 4.4).
- Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt.

Siehe Tabelle 3 und 4

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Postmenopausale Frauen mit Uterus

Das Risiko für ein Endometriumkarzinom bei Frauen mit Uterus, die keine HET anwenden, beträgt 5 Fälle pro 1000 Frauen. In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis variierte das erhöhte Risiko für ein Endometriumkarzinom in epidemiologischen Studien zwischen 5 und 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1000 Frauen im Alter von 50 bis 65 Jahren.

Ovarialkarzinom

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HET wurde mit einem leicht erhöhten Risiko einer Ovarialkarzinomdiagnose in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko eines Ovarialkarzinoms bei Frauen, die gegenwärtig eine HET anwenden, im Vergleich zu Frauen, die nie eine HET angewendet haben, festgestellt (RR 1,43, 95 %-KI 1,31 – 1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HET über 5 Jahre anwenden, bedeutet dies etwa 1 zusätzlichen Fall pro 2000 Anwenderinnen. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die sich keiner HET-Behandlung unterziehen, werden durchschnittlich 2 von 2000 Frauen innerhalb von 5 Jahren mit Ovarialkarzinom diagnostiziert.

Risiko venöser Thromboembolien

Eine HET ist mit einem 1,3–3-fach höheren relativen Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d. h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie verbunden. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist im ersten Jahr einer HET wahr-

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10 (≥ 1 % und < 10 %)	Gelegentlich > 1/1000 bis < 1/100 (> 0,1 % und < 1 %)
Augenerkrankungen		Kontaktlinsenunverträglichkeit
Gefäßerkrankungen		Venenthrombose, Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Blähungen, Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen		Gallenblasenerkrankungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	Chloasma/Melasma, Hirsutismus, Pruritus, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Beinkrämpfe	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Anomale Gebärmutterblutungen (Durchbruchblutungen/Schmierblutungen), Brustschmerzen, Brustspannen, Brustvergrößerung, Brustsekretion, Leukorrhoe	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme
Untersuchungen	Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme), erhöhte Triglyceridwerte	

Tabelle 3: Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien
Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HET (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HET über 5 Jahre (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HET-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HET nur mit Östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
 Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 4: Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HET (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HET über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HET-Anwenderinnen nach 10 Jahren
HET nur mit Östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
 Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

scheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Im Folgenden die Ergebnisse der WHI-Studien:

Siehe Tabelle 5

Risiko für koronare Herzkrankheit

Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist bei Patientinnen über 60 Jahren, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-HET erhalten, geringfügig erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfall-Risiko

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und einer Estrogen-Gestagen-Therapie wird mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, in Zusammenhang gebracht. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist während einer HET-Behandlung nicht erhöht.

Das relative Risiko ist von Therapiedauer und Alter unabhängig. Da das grundlegende Risiko aber stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtschlaganfallrisiko bei Frauen, die eine HET erhalten, mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 6

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, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach der unbeabsichtigten oder beabsichtigten Anwendung einer großen Menge Linoladiol N kann es zu unerwünschten Wirkungen wie z. B. Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, etc. kommen. Diese sollten symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein.

ATC-Code: G03CA03

Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiol, entspricht chemisch und biologisch dem endogenen Estradiol beim Menschen.

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 Intermediär-

Tabelle 5: WHI-Studien – Zusätzliches Risiko einer VTE bei Anwendung über 5 Jahre

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko und 95 %-KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50–79	7	1,2 (0,6–2,4)	+ 1 (–3–10)
Orale Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50–79	4	2,3 (1,2–4,3)	+ 5 (1–13)

* Studie bei Frauen mit Hysterektomie.

Tabelle 6: WHI-Studien kombiniert – Zusätzliches Risiko eines ischämischen Schlaganfalls* bei Anwendung über 5 Jahre

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko und 95 %-KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen über 5 Jahre
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

zellen und senken die Anzahl der Basalzellen im Vaginalabstrich.

Vaginal angewendetes Estrogen lindert die Symptome vaginaler Atrophie bei Estrogenmangel in der Postmenopause.

Eine Linderung der vaginalen Symptome wurde innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei vaginaler Anwendung wird Estradiol über das Scheidenepithel absorbiert und gelangt in Konzentrationen, die über dem normalen postmenopausalen Bereich liegen, in den Blutkreislauf.

Nach Anwendung einer Einzeldosis von 2 g Linoladiol N, äquivalent zu 200 mcg E2, wurden die folgenden Werte festgestellt: $AUC_{0-36} = 1285,2 \text{ pg/ml} \cdot \text{h}$ und $C_{\text{max}} = 103,5 \text{ pg/ml}$. Die geometrische mittlere Halbwertszeit von E2 betrug 5,05 Stunden mit einer hohen interindividuellen Variabilität.

In einer vierwöchigen Studie mit mehrfacher Anwendung betrug die mittlere Estradiol-Serumkonzentration bei Studienbeginn und die Talkonzentration (etwa 36 Stunden nach der letzten Anwendung der Studienmedikation bestimmt) 6,4 pg/ml bzw. 15,1 pg/ml. In dieser Studie wurden keine C_{max} -Konzentrationen bestimmt.

Estradiol wird in der Leber und im Verdauungstrakt schnell zu Estron und anschließend zu Estriol umgewandelt. Die Umwandlung von Estradiol in Estriol ist irreversibel. Über 95 % des Estriols wird, hauptsächlich in Form von Glucuroniden, mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

17β-Estradiol ist eine sehr gut bekannte Substanz. Präklinische Studien lieferten keine zusätzlichen für die klinische Sicherheit relevanten Daten als die, die bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angeführt sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol, Cetylpalmitat (Ph. Eur.), Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.) [pflanzlich], Natriumcitrat-Dihydrat (E 331), Octyldodecanol (Ph. Eur.), Polysorbat 60, Sorbitansorbitat (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.

Packungsgröße: 25 g Creme zur vaginalen Anwendung mit Applikator.

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: aw-info@drwolffgroup.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6824764.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

25.09.1967 / 11.07.2013

10. STAND DER INFORMATION

01.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt