

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linoladiol 100 Mikrogramm/g Emulsion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Emulsion enthält 100 Mikrogramm Estradiol (entspricht 103,3 Mikrogramm Estradiol-Hemihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 42,5 mg Cetylalkohol, 50 mg Propylenglycol, 10 mg Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer Vaginalemulsion

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 und Art der Anwendung

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

Art der Anwendung

Emulsion zur vaginalen Anwendung

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

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

Anfangsdosis: Eine Applikatorfüllung (= 2 g Emulsion) vor der Nachtruhe einführen.

Die Emulsion 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 Emulsion) zweimal pro Woche vor der Nachtruhe einführen.

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

Die endometriale Sicherheit im Falle einer längeren Behandlung sowie bei wiederholten Behandlungsverläufen ist nicht bekannt. Aufgrund der systemischen Exposition während der Behandlung mit Linoladiol wird eine längere Behandlung über 4 Wochen hinaus nicht empfohlen. Es sind keine zusätzlichen Gestagene erforderlich, wenn Linoladiol 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 unterbrochen werden, bis die Blutungsursache geklärt ist (siehe Abschnitt 4.4 "Endometriale Sicherheit").

Wenn eine 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 soll nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Linoladiol 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 Antithrombinmangel, 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 Leberfunktionswerte 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 (HRT) 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 HRT-Behandlung nur fortgeführt werden, solange der Nutzen die Risiken überwiegt.

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

Während der Behandlung mit Linoladiol 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 ist eine vollständige Anamnese der Patientin sowie ihrer Familie zu erheben. Die 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, die sich in Häufigkeit und Art 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. Mammografie 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, diese 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 Tumoren, 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 (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für den 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 Behandlung kann das Risiko über mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Schätzungen des Risikos basieren auf Daten bei systemischer Exposition (HRT). Die Endometriumsicherheit von Linoladiol 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 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 Endometriummalignität ausschließen kann.

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

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämaligen 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 HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen:

Im Rahmen einer randomisierten placebokontrollierten Studie (Women's Health Initiative Study (WHI)) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1-4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

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 substantiell 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 HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

HRT, 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 Meta-Analyse 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 HRT ein ähnliches oder etwas geringeres Risiko als das einer Estrogen-Monotherapie mit sich bringen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten 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 HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt.

Patientinnen mit bekannten thrombophilen Zuständen haben ein erhöhtes Risiko für eine VTE, und eine HRT kann dieses Risiko noch verstärken. Eine HRT 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 Immobilisierung (BMI >30 kg/m²), Schwangerschaft/Postpartalperiode, systemischer Lupus erythematodes (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 empfohlen. Bei Frauen ohne VTE in der persönlichen Krankengeschichte, bei denen aber ein Verwandter ersten 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 HRT kontraindiziert.

Bei Frauen, die bereits eine chronische gerinnungshemmende Therapie erhalten, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer HRT 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 (KHK)

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 HRT erhalten, mit dem Alter an.

Sonstige Erkrankungen

Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention bewirken können, sollten Patientinnen mit Herz- bzw. Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.

Frauen mit einer Vorerkrankung mit Hypertriglyzeridämie sollten während einer Estrogensatztherapie oder einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel, 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 Radioimmunassay) oder T3-Konzentrationen (anhand von Radioimmunassay) 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 HRT 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 HRT oder Estrogen-Monotherapie beginnen.

Lokale unerwünschte Ereignisse

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

Hilfsstoffe Benzylalkohol, Cetylstearylalkohol und Propylenglycol:

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Benzylalkohol pro Anwendungsdosis. Benzylalkohol kann eine leichte lokale Reizung verursachen.

Dieses Arzneimittel enthält Cetylstearylalkohol, der eine lokale Hautreizung (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Propylenglycol pro Anwendungsdosis.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei Anwendung dieses Arzneimittels ist die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft zu vermeiden.

Der Stoffwechsel von Estrogenen kann jedoch durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen erhöht werden, die bekanntermaßen wirkstoffmetabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom-

P450-Enzyme, induzieren, wie Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (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.

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 ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn während der Behandlung mit Linoladiol 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 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 Auswirkungen auf die Aufmerksamkeit und Koordination hat.

4.8 Nebenwirkungen

Erfahrung nach der Marktzulassung

Die folgenden mit Linoladiol in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen wurden berichtet:

| Systemorganklasse (MedDRA) | Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$) | Sehr selten ($< 1/10\ 000$) |
|--|---|--|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Vorübergehende, leichte lokale Reizungen (z.B. Pruritus, Brennen) leichter Ausfluss | Übersensibilitätsreaktion der Haut (allergisches Kontaktekzem) |

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

| Systemorganklasse | Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ ($\geq 1\%$ und $< 10\%$) | Gelegentlich $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ 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 |
| Augenerkrankungen | | Kontaktlinsenunverträglichkeit |
| Gefäßerkrankungen | | Venenthrombose, Lungenembolie |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | | Übelkeit, Blähungen, Bauchschmerzen |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Gallenblasenerkrankung |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Alopezie | Chloasma/Melasma, Hirsutismus, Pruritus, Ausschlag |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Arthralgie, Beinkrämpfe | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Abnormale Gebärmutterblutungen (Durchbruchblutungen/Schmierblutungen), Brustschmerzen, Brustspannen, Brustvergrößerung, Brustsekretion, Leukorrhoe | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Ödeme |
| Untersuchungen | Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme), erhöhte Triglyzeridwerte | |

Sonstige Risiken

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

- Erkrankungen der Haut- und Unterhaut: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nosodum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)
- Gallenblasenerkrankungen

Brustkrebsrisiko

- 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 Frauen, die eine Estrogen-Monotherapie anwenden, ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie anwenden.
- Die Höhe des Risikos hängt von der Anwendungsdauer ab (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien und der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie, der WHI- Studie, werden im Folgenden präsentiert.

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 HRT (Jahre) | Inzidenz pro 1000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (50-54 Jahre)* | Relatives Risiko | Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren |
|--|--|------------------|--|
| HRT nur mit Estrogen | | | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| Kombinierte Estrogen-Gestagen-HRT | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |

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

US-WHI-Studie – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

| Altersbereich (Jahre) | Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre | Relatives Risiko und 95 %-KI | Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 %-KI) |
|--|--|------------------------------|---|
| CEE⁺-Estrogen-Monotherapie | | | |
| 50 - 79 | 21 | 0,8 (0,7 – 1,0) | -4 (-6 – 0)* |
| CEE+MPA Estrogen & Gestagen[#] | | | |
| 50 - 79 | 17 | 1,2 (1,0 – 1,5) | +4 (0 – 9) |

* WHI-Studie bei Frauen mit Hysterektomie, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten.
[#] Wurde die Analyse auf Frauen beschränkt, die vor der Studie keine HRT erhielten, zeigte sich während der ersten 5 Jahre der Behandlung kein erhöhtes Risiko. Nach 5 Jahren war das Risiko gegenüber Nichtanwenderinnen erhöht.
⁺ konjugierte equine Estrogene

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

| Alter zu Beginn der HRT (Jahre) | Inzidenz pro 1000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50-59 Jahre)* | Relatives Risiko | Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren |
|---|---|------------------|---|
| HRT nur mit Estrogen | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |

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

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Das Risiko für ein Endometriumkarzinom bei Frauen mit Uterus, die keine HRT 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-HRT 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 HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die nie eine HRT angewendet haben, festgestellt (RR 1,43, 95 %-KI 1,31-1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 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 HRT-Behandlung unterziehen, werden durchschnittlich 2 von 2000 Frauen innerhalb von 5 Jahren mit Ovarialkarzinom diagnostiziert.

Risiko für venöse Thromboembolien

Eine HRT 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 HRT wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Im Folgenden die Ergebnisse der WHI-Studien:

WHI-Studie – 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.*

Risiko für koronare Herzkrankheit

Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist bei Patientinnen über 60 Jahren, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-HRT 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 HRT-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 HRT erhalten, mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.4).

WHI – Studien kombiniert – zusätzliches Risiko eines ischämischen Schlaganfalls* nach 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. | | | |

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Nach der unbeabsichtigten oder beabsichtigten Anwendung einer großen Menge Linoladiol 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: Urogenitalsystem und Sexualhormone, Estradiol

ATC-Code: G03CA03

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

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.

Körpereigenes 17 β -Estradiol induziert die primären und sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale und erhält sie aufrecht. Die biologischen Wirkungen von 17 β -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.

Nach der Menopause wird im Organismus nur noch wenig Estradiol produziert. Der Ausfall des in den Ovarien gebildeten Estradiols führt bei vielen Frauen zu vasomotorischer und thermoregulatorischer Instabilität (Hitzewallungen), Schlafstörungen, sowie zunehmender Atrophie der Schleimhäute des Urogenitalsystems. Durch lokale Anwendung gelangt der Wirkstoff ohne first pass Effekt direkt in die Blutbahn und an den unmittelbaren Wirkort. Estrogenrezeptoren findet man vor allem in den weiblichen Fortpflanzungsorganen und den unteren Harnwegen sowie in der Brust, der Hypophyse, im Hypothalamus, im Knochen, der Leber und in vielen anderen Geweben. Estradiol reguliert vor allem die vaginale Physiologie. Somit hat eine Estrogentherapie mit Linoladiol positive Auswirkungen vor allem auf die Durchblutung, Stärkung des Gewebes im Harntrakt, Senkung des pH-Wertes sowie verstärkte Sekretion. Metaanalysen ergaben signifikante Verbesserung bei Harninkontinenz.

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

In einer vierwöchigen Studie mit mehrfacher Anwendung betrugen 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

17 β -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 aufgeführt sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Triglyceride, Hostacerin T3, Cetylalkohol, Polysorbat, Propylenglycol, Mandelöl, Benzylalkohol, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Tube mit Applikator im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tuben aus Aluminium mit 25 g Inhalt mit Applikator aus PE-LD (Füllung bis zum Anschlag entspricht 2 g Emulsion) im Faltpapier.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmazeutische Fabrik MONTAVIT Ges.m.b.H.

6067 Absam / Tirol, Österreich

Tel. Nr. +43 (0) 5223 57926 0

Fax: +43 (0) 5223 57926 11

E-Mail: pharma@montavit.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-18868

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

11/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptpflichtig

Apothekenpflichtig