

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ

Linoladiol N 0.01 g/100 g cream
Линоладиол N 0.01 g/100 g крем

0.01033 g естрадиол хемихидрат (еквивалент на 0.01 g естрадиол) за 100 g крем

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Ръм РУ	П-7027, 25.02.2010
Одобрено:	45/19.12.09
	Р7-9700437

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: естрадиол хемихидрат

100 g крем съдържа 0.01033 g естрадиол хемихидрат (еквивалент на 0.01 g естрадиол).

Помощни вещества: цетил стеарилов алкохол (Ph.Eur.) с растителен произход.
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем за вагинална употреба и локално приложение в областта на външните гениталии.

Бял, гладък крем.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

За лечение на атрофични вулвовагинални смущения дължащи се на естрогенна недостатъчност, т.е. атрофични вагинити, проблеми при полово общуване, вагинални стенози, атрофия на вулвата с парене и сърбеж.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Път на въвеждане: крем за вагинална употреба и локално приложение в областта на външните гениталии.

Линоладиол N може да бъде прилаган с или без апликатор.

Ако не е предписано друго, при заболяване на входа на вагината и външната генитална област, Линоладиол N (приблизително 1 cm от крема) се нанася на тънък слой върху кожата веднъж или два пъти на ден.

При вагинални заболявания, 1 пълен апликатор (= 2 g крем) се въвежда вечер, преди лягане. През първата седмица от лечението Линоладиол N би трябвало да се прилага на всеки следващ ден т.е. през интервал от 48 ч, а след това два пъти седмично (поддържаща доза). След всяка употреба апликатора трябва да се почиства с топла вода.

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар чрез редовни контролни прегледи. Особено при продължителна употреба трябва да се имат предвид следните наблюдения.

Продължителна употреба:

За безопасност на ендометриума - ако е предписано продължително лечение, трябва да се наблюдават жени в постменопауза, чиято матка е незасегната, то би трябвало да се наблюдават за увеличаване на дебелината на ендометриума чрез ултразвук, преди лечението и след това.



контролира на всеки 4 – 6 месеца. Ако има съмнения за ендометриална пролиферация, един така наречен прогестин тест може да бъде направен (т.е. 1 mg норетистеронов ацетат на ден за 10-12 дни), за да се предизвика изкуствено кървене ако е необходимо.

В случаи на продължителна дневна интравагинална употреба на Линоладиол N се счита, че трябва да се дава прогестоген – перорално до 10-12 дни в месеца на жени, чийто ендометриум може все още да бъде стимулиран. Ако се появи неочаквано кървене, то лечението с Линоладиол N трябва да бъде прекратено докато не се изясни причината за това.

4.3. Противопоказания

Линоладиол N не може да бъде използван в следните случаи:

- известна свръхчувствителност към естрадиол хемихидрат, цетилстеарилов алкохол или към някое от помощните вещества на Линоладиол N,
- естроген-зависими тумори (предполагаеми или доказани),
- ендометриоза,
- недиагностицирано вагинално кървене и
- по време на бременност и кърмене.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Линоладиол N може да бъде прилаган с особена предпазливост само след изчерпателна клинична преценка на рисковете и ползите, в следните случаи:

- злокачествени естроген – зависими тумори
- тумори на матката (лейомиома, маточна миома)
- остри дълбоки тромбози на вените
- остри тромбоемболични разстройства
- остри или хронични заболявания на черния дроб

Специални предупреждения:

Преди да се започне лечение с Линоладиол N е необходимо да се направи обща медицинска анамнеза (включително фамилна история).

Дебелината на ендометриума трябва да се измери чрез ултразвук при пациенти, които са били подложени на естроген възстановяваща терапия преди лечението, или които в момента са на такова лечение.

По време на лечение на жени в менопауза с Линоладиол N е възможно допълнително да се увеличат нивата на естрадиол в плазмата без да надвишат физиологичните граници. Ако продуктът се използва няколко месеца, то се препоръчва да се следи дебелината на ендометриума, преди лечението и на всеки 4-6 месеца след това.

Линоладиол N не би трябвало да се прилага непосредствено преди полов акт или като лубрикант, за да се избегнат възможни нежелани ефекти за партньора.

При по-продължително прилагане се изисква наблюдение за възможни нежелани реакции. Като предпазна мярка, Линоладиол N не трябва да се използва при деца или подрастващи.

Цетил стеариловият алкохол може да причини локално кожно дразнене (т.е. контактен дерматит).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са известни взаимодействия при локално приложение.



При вагинално приложение взаимодействия не се очакват, тъй като прилаганите дози са редки (два пъти седмично) и това води до ниски плазмени нива на естрогените.

Следните взаимодействия не могат да бъдат категорично изключени при дневна интравагинална употреба на Линоладиол N: намаляване действието на антикоагулантите и антихиперглицемичните агенти. Намаляване ефективността на Линоладиол N чрез препарати, които индуцират микрозомни чернодробни ензими (т.е. барбитурати, рифампицин).

4.6. Бременност и кърмене

Линоладиол N е противопоказан да се използва по време на бременност и кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се изискват специални предупреждения.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Редки ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$): може да се появи преходно, леко, локално дразнене (т.е. сърбеж, парене), както и и лек оток.

Много редки ($< 1/10\ 000$): кожна реакция на свръхчувствителност (алергична контактна екзема).

При по-продължителна употреба се изисква наблюдение за възможни системни нежелани реакции (т.е. болка в гърдите) и вагинално кървене.

4.9. Предозиране

Нежелани ефекти – такива като гастроинтестинални оплаквания, гадене и др. Могат да се появят само при случайно или умишлено приемане през устата на голямо количество Линоладиол N. Понеже нежеланите реакции отзвучават бързо и няма данни за предизвикване на сериозни смущения, не са необходими специални мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: обикновени, естествени и полу-синтетични естрогени.

АТС код: G03CA03

Линоладиол N съдържа като активна субстанция естествения полов хормон 17 β -естрадиол, в концентрация 0.01 %. Естрадиолът е най-мощният естествен естроген действащ вътреклетъчно. Освен типичното хормонално действие през репродуктивната възраст, естрадиол оказва характерно въздействие и върху кожата. В концентрация $\geq 0.01\%$ локално или системно приложен, естрадиола разширява капилярите и стимулира общото кръвооросяване. Естрогените стимулират пролиферацията на епителните клетки в гениталната област и уринарния тракт, както и увеличават синтеза на колаген в кожата.

Подобно на други стероидни хормони, естрадиолът действа непосредствено върху генетичната информация (ДНК) чрез специфични рецептори. По този начин естрадиол повлиява на транскрипцията (синтезата на РНК и съставяне



синтезирането на специфични протеини. Освен това, естрадиолът има бърз, не-геномен ефект (сигнална трансдукция).

5.2. Фармакокинетични свойства

Когато се прилага вагинално, естрадиолът се абсорбира от вагиналният епител и навлиза в кръвообращението в измерими концентрации. Следните стойности за областта под кривата на плазмената концентрация (AUC) са били определени след приложение на еднократна доза от 2 g Линоладиол N, еквивалентно на 200 µg E2: $AUC_{0 \rightarrow \infty} = 887.5 \text{ pg/mlh}$; $AUC_{0 \rightarrow 24} = 799.5 \text{ pg/mlh}$; $C_{\delta_{\max}} = 86.2 \text{ pg/ml}$.

След терапевтичен интервал от 48 часа (седмица 1), този резултат е 16.6 pg/ml при средните E2 концентрации. Когато се прилага два пъти седмично средните плазмени концентрации са 11.1 и 8.33 pg/ml, съответно. Тези стойности са в границите на физиологичните нива на естрадиол при жени в менопауза. Средният геометричен полу-живот на E2 е 5.05 часа, с широка индивидуална променливост. При други изследвания, слабо увеличение на нивото на естрадиол в плазмата от 6.4 pg/ml (1 ден) до 15.1 pg/ml (31 ден) е било наблюдавано след 4 седмично лечение с Линоладиол N. Стойностите на фоликулостимулиращият хормон (FSH), лутеинизиращият хормон (LH) както и и половият хормон-свързващ глобулин (SHBG) остават непроменени. Също така, дебелината на ендометриума, определена чрез ултразвуково измерване, преди и след лечението не показва изменения.

Естрадиол се метаболизира бързо в черния дроб и интестиналния тракт до естрон и последващо в естриол. Превръщането на естрадиол в естриол е необратимо. Над 95 % от естриола се отделя с урината, предимно под формата на глюкорониди.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра и хронична токсичност:

Резултатите от проучвания с животни с естрогени могат да дадат само ограничени представи за употребата им при хора, тъй като съществуват значителните разлики между животински видове и тяхната взаимовръзка с хората.

След орално приложение, острата токсичност на естрадиол валерат е ниска, повече от 1 g/kg BW е поносима доза без сериозни симптоми. При повторни изследвания за токсичност на дозата са били получени серия от данни, в това число увеличена смъртност, хематологични нарушения, намаляване теглото на половите жлези и туморите на хипофизата. Базирайки се на досегашния опит, тези данни не могат да бъдат използвани за предвиждания в клиничната терапия.

Мутагенност и канцерогенност:

Повечето от изследванията за мутагенност на естрадиола са били отрицателни. Малко на брой тестове са доказали, че когато се прилагат високи концентрации, могат да се индуцират хромозомни мутации (анеуплоидия и структурни промени). По време на *in vitro* тестове за определяне на канцерогенния ефект естрадиолът е причинил клетъчни трансформации. Не е изяснено до каква степен тези ефекти се дължат на туморна мутагенност, наблюдавани изследвания с животни.



При орално приложение на естрадиол валерат при плъхове се е наблюдавало увеличавано въздействие върху аденом на хипофизата – както и върху доброкачествени или злокачествени тумори на млечните жлези по време на две годишно изследване. Естрадиолът и неговите естери обикновено увеличават честотата на туморите на хипофизата и млечните жлези при мишки и плъхове, бъбречните тумори при хамстери, както и урогениталните, тестикуларните и лимфоидните тумори при мишки. Също така, при изследвания върху животни с естери на естрадиол, е бил намерен един повишен ефект от химически предизвикани чернодробни тумори.

Би трябвало да се счита, че продължителната употреба на естрогени може също така да бъде свързана с повишен риск от поява на тумори при хора. От дълго време се дискутира увеличената заболяемост на карцином на ендометриума при жени с матка и дали тя се дължи на употребата на естрогени. Освен това продължителната естрогенна употреба може да бъде свързана с увеличен риск от развитие на злокачествени тумори на млечните жлези. При определен риск, трябва да се има предвид връзката между приложената доза естроген и физиологичната секреция. При жени в детородна възраст, средно 100 – 300 µg естрадиол се произвежда на всеки 24 часа при дневен цикъл 1 – 14 дни, докато 80 – 100 µg естрадиол се отделя на всеки 24 часа при дневен цикъл 15 – 28 дни. 1 g Линоладиол N крем съдържа 100 µg естрадиол. Канцерогенният риск на Линоладиол N може да се счита за незначително нисък.

Репродуктивна токсичност:

Когато естрадиол валерат се прилага подкожно или мускулно може да има ембриолетален ефект дори и при много ниски дози. На 19 ден след прилагане на естрадиол при плъхове са били наблюдавани малформации на урогениталния тракт. Вагинални и/или маточни тумори са се развили при мишки след подкожно *post partum* приложение на естрадиол. Засега ограниченият опит с хора показва, че няма малформации при употреба на естрадиол по време на бременност и кърмене.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол, цетилов палмитат, цетил стеарилов алкохол, натриев цитрат дихидрат, октилдодеканол, полисорбат 60, сорбитанов стеарат, пречистена вода.

6.2. Несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиева туба с капачка от полиетилен с висока плътност.
Туби с 50g крем за вагинална употреба и локално приложение в областта на гениталиите.
Опаковката съдържа апликатор.



6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG – Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56, D-33611 Bielefeld, Германия
тел.: + 49 (0)521 8808-05;
факс: + 49 (0)521 8808-334;
e-mail: info@wolff-arzneimittel.de

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9700437

9. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

януари 2008

10. ВНОСИТЕЛ:

„Химтрейд-Комет“ ООД
Бул. “Цар Борис III” № 12, бл.59-партер, 1612 София
Тел:/Факс: 02/953 13 10; e-mail: chimtrd@yahoo.com

11. НАЧИН НА ПРЕДЛАГАНЕ

Само по лекарско предписание

