

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Linoladiol N 0,1 mg/g kreem

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

100 g kreemi sisaldab 0,01033 g östradioolhemihüdraati vastab 0,01 g östradioolile.  
INN. Estradiolum

Teadaolevat toimet omav abiaine: tsetüülsteearüülalkohol  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Kreem vaginaalseks kasutamiseks.  
Valge ühtlane kreem.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Östrogeenivaegusest tingitud tupeatroofia ravi menopausijärgses eas naistel.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

#### Annustamine

Menopausijärgsete sümptomite ravi alustamiseks ja jätkamiseks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust lühima võimaliku aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

Manustamisviis: vaginaalne kreem

Linoladiol N'i tuleb manustada aplikaatoriga.

Ühe täidetud aplikaatori annus (= 2 g kreemi) sisestatakse enne magamaminekut. Esimesel ravinädalal tuleb Linoladiol N'i kasutada üle päeva, st iga 48 tunni järel, ja seejärel kaks korda nädalas (säilitusannus). Pärast igat kasutuskorda tuleb aplikaatorit pesta sooja veega.

Ravi tohib alustada mis tahes sobival päeval.

Ravi maksimaalne kestus on 4 nädalat.

Pikaaegse ravi ja korduvate ravikuuride ohutus emaka limaskestale on teadmata. Arvestades, et Linoladiol N'i ravi ajal tekib süsteemne ekspositsioon, ei ole pikaaegne ravi üle 4 nädala soovitatav. Kui sümptomid püsivad 4 nädala järel, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

Ootamatu verejooksu tekkimisel tuleb ravi Linoladiol N'iga katkestada, kuni verejooksu põhjus on selgunud (ohutus emaka limaskestale: vt lõik 4.4).

Kui annus unustatakse manustada, tuleb see manustada kohe, kui patsiendile meenub. Kahekordset annust tuleb vältida.

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

### Lapsed

Ettevaatuse mõttes ei tohi kreemi Linoladiol N kasutada lastel ja noorukitel.

### **4.3 Vastunäidustused**

Linoladiol N'i ei tohi kasutada järgmiste haiguste korral:

- Teadaolev, ravitud kahtlustatav rinnanäärmevähk;
- teadaolev või kahtlustatav östrogeensõltuv halvaloomuline kasvaja (nt endomeetriumi vähk);
- teadmata põhjusega genitaalne verejooks;
- ravimata endomeetriumi hüperplaasia;
- trombemboolia või selle esinemine anamneesis (süvaveenitromboos, kopsuemboolia);
- teadaolevad trombofiilsed häired (nt proteiin C, proteiin S või antitrombiini vaegus, vt lõik 4.4);
- äge või hiljutine arteriaalne trombemboolne seisund (nt stenokardia, müokardiinfarkt);
- äge maksahaigus või maksahaigus anamneesis, kuni maksafunktsiooni analüüsid ei ole normaliseerunud;
- teadaolev ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- porfüüria.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Hormoonasendusravi tohib menopausijärgsete sümptomite raviks alustada ainult juhul, kui need halvendavad elukvaliteeti. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt üks kord aastas hoolikalt kaaluda kasulikkuse ja riski suhet ning jätkata hormoonasendusravi ainult niikaua, kuni kasulikkus on suurem kui riskid. Linoladiol N'i ei tohi kasutada patsientidel, kes saavad süsteemset hormoonasendusravi. Linoladiol N-ravi ajal võib pärast ravimi iga manustamiskorda menopausijärgses eas naistel östradioli kontsentratsioon plasmas ajutiselt tõusta üle füsioloogilise vahemiku. Seetõttu on ravi maksimaalne kestus ohutuse kaalutlustel 4 nädalat. Võimalike süsteemsete nähtude suhtes tuleb olla tähelepanelik.

### Arstlik läbivaatus / jälgimine

Enne hormoonravi alustamist või muutmist tuleb võtta patsiendi ja tema perekonna põhjalik anamnees. Selle ja vastunäidustuste ning kasutushoiatuste põhjal tuleb teha füüsiline läbivaatus (sh vaagen ja rinnad). Ravi ajal on soovitatav teha perioodiliselt, individuaalselt kohandatud ajavahemike järel patsienti uuesti kontrollida. Naisi tuleb nõustada, mis muutustest rinnas tuleb teatada arstile või meditsiiniõele. Tehtavad uuringud, sh asjakohased piltuuringud (nt mammograafia) tuleb teha tavakohaseid sõeluuringu nõudeid järgides ja vastavalt patsiendi kliinilisele vajadusele.

Linoladiol N farmakokineetilise profiili järgi imendub östradiool ravi ajal süsteemselt kontsentratsioonides, mis ajutiselt ületavad menopausijärgseid kontsentratsioone (vt lõik 5.2). Ravim on hormoonasendusravim ja seepärast tuleb arvestada järgmist.

### Jälgimist vajavad seisundid

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida, kui tal on või on olnud üks järgmistest haigustest ja/või need on raseduse või varasema hormoonravi ajal ägenenud. Arvestada tuleb, et need seisundid võivad östrogeenravi ajal taastekkida või ägeneda, eelkõige järgmised seisundid:

- leiomüoom (emaka fibroidid) või endometrioos;
- trombemboolia riskitegurid (vt allpool);
- östrogeensõltuvate kasvajate riskitegurid, nt rinnanäärmevähk 1. astme sugulasel;
- hüpertensioon;
- maksahaigused (nt maksa adenoom);
- diabeet koos vaskulaarse haaratusega või ilma;
- kolelitiaas;
- migreen või (tugev) peavalu;
- süsteemne erütematoosne luupus;
- varasem endomeetriumi hüperplaasia (vt allpool);
- epilepsia;
- astma;
- otoskleroos.

Linoladiol N-ravi ajal võib pärast ravimi iga manustamiskorda menopausijärgses eas naistel östradioli kontsentratsioon plasmas ajutiselt tõusta üle füsioloogilise vahemiku. Seetõttu on ravi maksimaalne kestus ohutuse kaalutlustel 4 nädalat. Võimalike süsteemsete nähtude suhtes tuleb olla tähelepanelik.

Linoladiol N'i ei tohi kasutada patsientidel, kes saavad süsteemset hormoonasendusravi.

#### Ravi kohese lõpetamise põhjused

Ravi tuleb lõpetada vastunäidustuse tekkimisel ja järgmistel juhtudel:

- ikterus või maksafunktsiooni halvenemine;
- vererõhu oluline tõus;
- migreenisarnase peavalu tekkimine;
- rasedus.

#### Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Enne Linoladiol N-ravi alustamist tuleb endomeetriumi hüperstimulatsiooni/halvaloomulisuse välistamiseks eriti põhjalikult uurida intaktse emakaga naisi, kellel on teadmata põhjusega ebanormaalne verejooks või kes on varem saanud östrogeenravi.

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurem juhul, kui pikka aega manustatakse ainult östrogeeni. Ainult süsteemset östrogeeniravi saavatel naistel on endomeetriumi vähi risk teadaolevalt 2...12 korda suurem kui seda ravi mittesaavatel naistel, olenevalt ravi kestusest ja östrogeeni annusest. Pärast ravi lõpetamist püsib suurem risk vähemalt 10 aastat.

Toopiliselt tuppe manustatava östrogeeni pikaajalise (üle aasta) või korduva kasutuse ohutus emaka limaskestale ei ole teada. Seega tuleb enne Linoladiol N'i 4-nädalase ravikuuri kordamist ravi üle vaadata ja arvestada endomeetriumi hüperplaasia või kartsinoomi sümptomeid.

Kui ravi ajal tekib verejooks või määrimine, tuleb kindlaks teha selle põhjus; vajaduse korral tuleb halvaloomulisuse välistamiseks teha ka endomeetriumi biopsia.

Naistele tuleb selgitada, et nad pöörduks oma arsti poole, kui Linoladiol N ravi ajal tekib verejooks või määrimine.

Ainult östrogeeni kasutamine võib põhjustada endometrioosi residuaalsetes kolletes premaliigseid või maliigseid muutusi. Seega peab olema ettevaatlik, kui ravimit kasutatakse naistel, kellel on endometrioosi tõttu emakas eemaldatud, eriti kui patsiendil on teadaolevaid residuaalseid endometrioosi koldeid.

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravil) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

#### Rinnanäärmevähk

Üldise tõendusmaterjali alusel on östrogeen-progestiini kombineeritud ravi ning võimalik, et ka ainult östrogeen-hormoonasendusravi saavatel naistel rinnanäärmevähi suurenenud tekkerisk, mis sõltub hormoonasendusravi kestusest.

WHI (*Women's Health Initiative*) uuring ei suurenenud rinnanäärmevähi risk hüsterektomeeritud naistel, kes kasutasid hormoonasendusraviks ainult östrogeeni. Jälgimisuuringutes on teatatud rinnanäärmevähi diagnoosimise riski väikesest tõusust, mis on oluliselt väiksem kui östrogeeni ja progestageeni kombinatsioonide korral.

Lisanduv risk ilmneb mõneaastase kasutuse jooksul, aga see väheneb mõne (kõige rohkem 5) aasta jooksul pärast ravi lõpetamist normaalsele tasemele.

Rinnanäärmevähi riski ja toopilise vaginaalse östrogeenravi seos ei ole kindel.

Hormoonasendusravi, eriti östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooniga toimuv ravi suurendab mammogrammil kudede tihedust, mis võib takistada rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist.

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravil) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

#### Munasarjavähk

Munasarjavähk esineb palju harvem kui rinnanäärmevähk. Pikaajalist (vähemalt 5...10 aastat) ainult östrogeeni sisaldavate hormoonasendusravimite kasutust on seostatud munasarjavähi riski väikese suurenemisega. Mõni, sh WHI uuring viitab, et kombineeritud hormoonasendusravimite pikaajalise kasutusega võib kaasneda sarnane või veidi väiksem risk (vt lõik 4.8).

Munasarjavähi riski ja toopilise vaginaalse östrogeenravi seos ei ole kindel.

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravi) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

#### Venoosne trombemboolia

Hormoonasendusravi seostatakse venoosse trombemboolia (süvaveenitromboos või kopsuemboolia) tekke 1,3...3-kordse riskiga. Trombemboolia tekib tõenäolisemalt hormoonasendusravi esimese aasta jooksul.

Teadaolevate trombofiilsete seisunditega patsientidel on venoosse trombemboolia risk tavalisest suurem ja hormoonasendusravi võib seda riski suurendada. Seega on hormoonasendusravi nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Venoosse trombemboolia tavalised riskitegurid on östrogeenide kasutamine, kõrgem iga, suur kirurgiline operatsioon, pikaegne immobiliseeriv rasvumus ( $KMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), rasedus / sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus ja vähk. Varikoossete veenide võimaliku rolli kohta venoosse trombemboolia korral on vastuolulisi arvamusi.

Venoosse trombemboolia ja toopilise vaginaalse östrogeenravi seos ei ole kindel.

Nagu kõigi operatsioonijärgsete patsientide korral, tuleb pärast operatsiooni kaaluda venoosse trombemboolia ennetamiseks profülaktiliste meetmete kasutamist. Kui plaanilisele operatsioonile järgneb pikk liikumatuse periood, on soovitatav hormoonasendusravi 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt peatada. Ravi tohib uuesti alustada alles siis, kui patsient on uuesti täiesti liikuv.

Naistele, kelle anamneesis puudub varasem venoosne trombemboolia, aga kelle esimese ringi sugulasel on varases nooruses esinenud trombe, võib pakkuda sõeluuringut, kui patsiendile on selle piiranguid põhjalikult selgitatud (sõeluuringul saab tuvastada ainult osa trombofiilsetest häiretest). Kui leitav trombofiilne häire on ilmnenud pereliikmetel tromboosina või see on raske (nt antitrombiini, proteiin S-i või proteiin C vaegus või häirete kombinatsioon), on hormoonasendusravi vastunäidustatud.

Pikaajalisel antikoagulantravil olevatel naistel tuleb hormoonasendusravi kasulikkust ja riski hoolikalt hinnata.

Kui venoosne trombemboolia tekib pärast ravi alustamist, tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

Patsiendid peavad otsekohe pöörduma arsti poole, kui neil tekib võimalik trombemboolia sümptom (nt jala valulik turse, äkiline rindkerevalu, düspnoe).

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravi) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

#### Südamepärarteritõbi

Randomiseeritud kontrollitud uuringutest ei ole andmeid müokardiinfarkti vastase kaitse kohta olemasoleva südamepärarteritõvega või ilma selleta patsientidel, kes said kas kombineeritud östrogeeni ja progestageeni või ainult östrogeeni.

Randomiseeritud kontrollitud uuringute andmete põhjal ei ole südamepärarteritõve risk ainult östrogeeniga ravitavatel naistel tavalisest suurem.

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravi) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

#### Isheemiline insult

Östrogeeni ja progestageeni kombineeritud ravi ning ainult östrogeeni ravi on seostatud isheemilise insuldi riski kuni 1,5-kordse tõusuga. Suhteline risk ei muutu vanuse ega menopausist möödunud ajaga. Kuivõrd üldine insuldirisk oleneb suuresti vanusest, suureneb üldine insuldirisk hormoonasendusravi saavatel naistel koos vanusega.

Isheemilise insuldi ja toopilise vaginaalse östrogeenravi seos ei ole kindel.

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravi) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

#### Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust ja seega tuleb südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente hoolikalt jälgida.

Eelneva hüpertriglütserideemiaga naisi tuleb östrogeenravi või hormoonasendusravi ajal tähelepanelikult jälgida, sest selle haiguse korral on seoses östrogeenraviga harvadel juhtudel teatatud triglütseriidide plasmakontsentratsiooni olulist suurenemisest, mis on põhjustanud pankreatiiti.

Eelneva hüpertriglütserideemia ja väikese annusega toopilise vaginaalse östrogeenravi seos ei ole teada.

Östrogeenid suurendavad türoksiidi siduva globuliini (TBG) kontsentratsiooni, mis omakorda suurendab kilpnäärmehormoonide summaarset kontsentratsiooni veres (mõõdetuna valguga seotud joodi (PBI) järgi), samuti T<sub>4</sub> (mõõdetuna kolonn- või radioimmuunanalüüsiga) või T<sub>3</sub> (mõõdetuna radioimmuunanalüüsiga) kontsentratsiooni veres. T<sub>3</sub> neeldumine väheneb, mis on seotud TBG suurema kontsentratsiooniga. Vaba T<sub>4</sub> ja T<sub>3</sub> kontsentratsioon ei muutu. Suurenenud võivad olla ka teiste siduvate proteiinide kontsentratsioon seerumis, näiteks kortikoidi siduva globuliini (CBG) ja suguhormoone siduva globuliini (SHBG) kontsentratsioon, mis omakorda suurendavad vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide kontsentratsiooni veres. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioon ei muutu. Suurenenud võivad ka teiste proteiinide (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin, tseruloplasmiin) plasmakontsentratsioon. Hormoonasendusravi ei paranda kognitiivset funktsiooni. WHI uuringust on andmeid, et võimaliku dementsuse risk suureneb naistel, kes alustavad kombineeritud või ainult östrogeeniga hormoonasendusravi üle 65 aasta vanuses.

Pärast hormoonide (mida sisaldab ka ravim Linoladiol N) kasutamist võib harva esineda healoomulisi ja veelgi harvem halvaloomulisi maksakasvajaid, mis põhjustavad üksikjuhtudel kuni eluohtlikke kõhuõõnesiseseid verejookse. Tugevate ülakõhukaebuste, suurenenud maksa või kõhuõõnesisese verejooksu nähtude korral tuleb diferentsiaaldiagnostikas kaaluda ka maksakasvajad.

#### Märkus

Intravaginaalne aplikaator võib tekitada väikese kohaliku trauma, eelkõige raske tupeatroofiaga naistel. Linoladiol N ei tohi kasutada vahetult enne suguühet ega libestina, et ennetada võimalikke kõrvaltoimeid partneril.

Linoladiol N kasutamine koos latekstoodetega (nt kondoomid, pessaarid) võib vähendada nende toodete toimivust, sest Linoladiol N sisaldab abiaineid (eriti stearaate).

Tsetüülstearüülalkohol võib põhjustada lokaalset nahaärritust (nt kontaktdermatiit).

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Östrogeenide metabolism võib siiski kiirenedada, kui samal ajal kasutatakse aineid, mis teadaolevalt indutseerivad ravimit metaboliseerivaid ensüüme, eelkõige tsütokroom P450 ensüüme, nt antikonvulsandid (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).

Kuigi ritonaviir ja nelfinaviir on teadaolevalt tugevad inhibiitorid, toimivad need koos steroidhormoonidega kasutamisel indutseerivalt. Östrogeenide metabolismi võivad indutseerida taimsed ravimid, mis sisaldavad liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*).

Kliinilisest aspektist võib östrogeenide kiirem metabolism mõju vähendada ja muuta emakaverejooksu profiili.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Linoladiol N'i kasutamine ei ole raseduse ajal näidustatud. Kui patsient rasestub Linoladiol N-ravi ajal, tuleb ravi otsekohe lõpetada. Enamik epidemioloogilisi uuringuid, mis on seotud tahtmatu östrogeenide kasutamisega raseduse ajal, ei ole näidanud teratogeenset ega fetotoksilist toimet lootele.

##### Imetamine

Ravimit Linoladiol N'i ei tohi kasutada imetamise ajal.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravim Linoladiol N tõenäoliselt ei mõjuta tähelepanelikkust ega koordinatsiooni.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Turuletulekujärgne kogemus

Linoladiol N'iga seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )	Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Mööduv möödukas paikne ärritus (nt kihelus, põletustunne). Kerge voolus	Naha ülitundlikkusreaktsioon (allergiline kontaktekseem)

Suukaudse ja/või transdermaalse östrogeenraviga on seotud järgmised kõrvaltoimed (klassi toimed).

Organsüsteemi klass	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ ja $< 10\%$ )	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ ( $\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$ )
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vaginiit, sh vaginaalne kandidiaas

Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	Libiido muutused, meeleoluhäired
Närvisüsteemi häired		Peapööritus, peavalu, migreen, ärevus
Silma kahjustused		Kontaktläätsede talumatus
Vaskulaarsed häired		Veenitromboos, kopsuemboolia
Seedetrakti häired		Iiveldus, gaaside kogunemine, kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired		Sapipõie haigused
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Kloasm/melasm, hirsutism, kihelus, lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artralgiad, jalakrambid	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ebanormaalne emakaverejooks (vaheveritsus/määrimine), rindade valulikkus, tundlikkus ja suurenemine, eritis rinnast, valgevoolus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Turse
Uuringud	Kehakaalu muutus (suurenemine või vähenemine), triglütseriidisisalduse suurenemine	

### Rinnanäärmevähi risk

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

- Naistel, kes kasutavad kombineeritud östrogeen-progestiini ravi kauem kui 5 aastat, on teatatud rinnanäärmevähi riski kuni 2-kordsest suurenemisest.
- Risk suureneb tunduvalt vähem ainult östrogeeni sisaldavat ravi saajatel võrreldes östrogeen-progestiini kombinatsiooni kasutajatega.
- Riskitase oleneb kasutuse kestusest (vt lõik 4.4).
- Suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (WHI uuring) ja suurima epidemoloogilise uuringu (MWS) tulemused on järgmised.

### Uuring MWS (*Million Women Study*), rinnanäärmevähi hinnanguline lisarisk pärast 5-aastast kasutust

Vanusevahemik (aastad)	Lisajuhud hormoonasendusravi 1000 kasutaja kohta 5 aasta jooksul*	Riskisuhe	Lisajuhud 5 aastat kestnud hormoonasendusravi 1000 kasutaja kohta (usaldusintervall 95%)
		Ainult östrogeeniga hormoonasendusravi	
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
		Östrogeeni ja progestogeeni kombineeritud ravi	
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)

\* Lähteväärtuse esinemine arenenud riikides.  
 # Üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole konstantne, vaid suureneb pikemal kasutamisel.  
 Märkus: et rinnanäärmevähi esinemissageduse baasteave on Euroopa Liidu eri liikmesriikides erinev, muutub ka rinnanäärmevähi lisajuhtude arv proportsionaalselt.

### USA WHI uuringud, rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast kasutust

Vanusevahemik (aastad)	Esinemus platseeborühma 1000 naise kohta 5 aasta jooksul*	Riskisuhe ja 95% usaldusintervall	Lisajuhud 5 aastat kestnud hormoonasendusravi 1000 kasutaja kohta (usaldusintervall 95%)
		Ainult CEE-östrogeen	
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0)*
		CEE- + MPA-östrogeen ja progestoogen <sup>§</sup>	
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	+4 (0...9)

\* WHI uuring eemaldatud emakaga naistel, mis ei näidanud rinnanäärmevähi riski suurenemist.

§ Kui analüüs piirdus naistega, kes ei olnud enne uuringut saanud hormoonasendusravi, ei täheldatud ravi esimese 5 aasta jooksul riski suurenemist: pärast 5 aastat oli risk suurem kui mittekasutajatel.

### Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurem juhul, kui pikka aega manustatakse ainult östrogeeni. Vt lõigud 4.2 ja 4.4.

### Munasarjavähk

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil ja toopilise ravi korral ei ole risk teada. Ainult östrogeeniga ning östrogeeni ja progestogeeni kombineeritud hormoonasendusravi pikaajalist kasutust on seostatud munasarjavähi veidi suurema riskiga. Uuringus *Million Women Study* leiti, et 5 aastat hormoonasendusravi tekitas 1 lisajuhtu 2500 kasutaja kohta.

### Venoosse trombemboolia risk



Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil ja toopilise ravi korral ei ole risk teada. Hormoonasendusravi seostatakse venoosse trombemboolia (süvaveenitromboos või kopsuemboolia) tekke 1,3...3-kordse suhtelise riski suurenemisega. Trombemboolia tõenäosus on suurem hormoonravi esimese aasta jooksul (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused on järgmised.

#### WHI uuringud, venoosse trombemboolia lisarisk 5-aastase kasutuse jooksul

Vanusevahemik (aastad)	Esinemus platseeborühma 1000 naise kohta 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% usaldusintervall	Lisajuhud 1000 kasutaja kohta
Ainult suukaudne östrogeen*			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
Suukaudse östrogeeni ja progestogeeni kombinatsioon			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)

\* Uuringus osalesid emakata naised.

#### Südamepõrgarteritõve risk

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil ja toopilise ravi korral ei ole risk teada. Südamepõrgarteritõve risk on veidi suurem üle 60-aastastel kasutajatel, kes saavad östrogeeni ja progestogeeni kombineeritud hormoonasendusravi (vt lõik 4.4).

#### Isheemilise insuldi risk

Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil ja toopilise ravi korral ei ole risk teada. Ainult östrogeeniga ning östrogeeni ja progestogeeni kombineeritud ravi seostatakse isheemilise insuldi kuni 1,5 korda suurema suhtelise riskiga. Hormoonasendusravi ei suurenda hemorraagilise insuldi riski.

See suhteline risk ei olene vanusest ega kasutuse kestusest, kuid taustarisk oleneb tugevalt vanusest. Insuldi üldrisk suureneb hormoonasendusravi saavatel naistel koos vanusega, vt lõik 4.4.

#### Kombineeritud WHI uuringud, isheemilise insuldi\* lisarisk 5-aastase kasutuse jooksul

Vanusevahemik (aastad)	Esinemus platseeborühma 1000 naise kohta 5 a jooksul	Riskisuhe ja 95% usaldusintervall	Lisajuhud 1000 kasutaja kohta 5-aastase kasutuse jooksul
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)

\*Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud.

Östrogeen-/progestogeenraviga seoses on teatatud muudest kõrvaltoimetest. Riskihinnangud põhinevad süsteemsel ekspositsioonil (hormoonasendusravi) ja toopilise ravi korral ei ole risk teada.

- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: multiformne erüteem, nodoosne erüteem, vaskulaarne purpur
- Dementsuse risk üle 65-aastastel (vt lõik 4.4)
- Sapipõie haigused

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest Ravimiameti, [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee), kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

Linoladiol N'i juhuslikul või sihilikul üleannustamisel võivad esineda kõrvaltoimed, näiteks seedimishäired, iiveldus jne. Ravi on sümptomaatiline.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: looduslikud ja poolsünteetilised östrogeenid, tavalised.

ATC-kood: G03CA03

Ravimi toimeaine sünteetiline 17 $\beta$ -östradiol on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradiooliga.

Endoogenne 17 $\beta$ -östradiol tekitab ja säilitab naise esmaseid ning teiseseid sugutunnuseid. 17 $\beta$ -östradioli bioloogiline mõju avaldub mitme spetsiifilise östrogenireseptori abil. Steroidireseptorikompleks seondub raku DNA-ga ja see indutseerib spetsiifiliste proteiinide sünteesi. Vaginaalse epiteelkoe küpsemine oleneb östrogenidest. Östrogenid kiirendavad pindmiste ja vahelmiste rakkude arvu ning vähendavad basaalarakkude arvu vaginaalses äiges.

Östrogen hoiab tupe pH normaalvahemikus (4,5), mis soodustab normaalse bakteriaalfloora püsimist.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Vaginaalsel manustamisel imendub östradiol tupe epiteelkoest ja jõuab vereringesse kontsentratsioon, mis on menopausijärgsest väärtusest ajutiselt suurem.

Pärast Linoladiol N'i ühe 2 g annuse manustamist määrati järgmised väärtused, millele vastab 200  $\mu$ g E2:  $AUC_{\delta 0-\infty} = 887,5$  pg/ml  $\cdot$  h;  $AUC_{\delta 0-tz} = 799,5$  pg/ml  $\cdot$  h;  $C_{\delta max} = 86,2$  pg/ml. E2

geomeetriline keskmine poolväärtusaeg oli 5,05 h ja patsientidevaheline varieeruvus oli suur. Teises uuringus oli östradioli keskmine kontsentratsioon seerumis enne uuringut ja 31. päeval (ligikaudu 36 h pärast uuritava ravimi manustamist 29. päeval) vastavalt 6,4 pg/ml ja 15,1 pg/ml, Linoladiol N'i rühmas 4,4 pg/ml ja platseeborühmas 6,2 pg/ml.

Östradiol metaboliseerub maksas ja seedetraktis kiiresti östrooniks ning seejärel östriooliks.

Östradioli muundumine östriooliks on pöördumatu. Üle 95% östrioolist elimineerub uriiniga peamiselt glükuroniididena.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

17 $\beta$ -östradiol on hästi tuntud aine. Mittekliinilistes uuringutes ei leitud kliinilise ohutuse kohta asjakohaseid lisaandmeid peale nende, mis on juba olemas ravimi omaduste kokkuvõtte muudes lõikudes.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol, tsetüülpalmitaat (Ph. Eur), tsetüülstearüülalkohol (Ph. Eur) [taimne], naatriumtsitraatdihüdraat (E331), oktüüldodekanool (Ph. Eur), polüsorbaat 60, sorbitaanstearaat (E491), puhastatud vesi.

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata .

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiiniumtuub sisemise kaitselaki ja polüetüleenist otsikuga.

Tuub 25 g kreemi ja aplikaatoriga.

Tuub 50 g kreemi ja aplikaatoriga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Dr August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Sudbrackstraße 56, 33611 Bielefeld, Saksamaa

Tel.: +49 (0)521 8808 05

Faks: +49 (0)521 8808 334

E-post: [info@wolff-arzneimittel.de](mailto:info@wolff-arzneimittel.de)

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

297600

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25/02/2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28/03/2011

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015