



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Linoladiol
0,1 mg/g krém

(ösztradiol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Kelt: 2015. június 19.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	7
I. Bevezetés	8
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	9
II.2 Hatóanyag	9
II.3 Gyógyszerkészítmény	10
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	11
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	12
III.2 Farmakológia	12
III.3 Farmakokinetika	12
III.4 Toxikológia	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	14
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	15
IV.2 Farmakokinetika	15
IV.3 Farmakodinámia	15
IV.4 Klinikai hatásosság	16
IV.5 Klinikai biztonságosság	16
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 Farmakovigilancia rendszer	17
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	17
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	17
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	17
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	18
V.2 Osztályozás	18
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	18
Utólagos megjegyzés	19

MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet (ma: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság) értékelte a Linoladiol 0,1 mg/g krém gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel.

A készítmény hatóanyaga az ösztradiol (ösztradiol-hemihidrát formájában), 0,1 mg ösztradiol 1 g krémben.

Egyéb összetevők: benzil-alkohol, cetil-palmitát, cetil-sztearil-alkohol (növényi eredetű), nátrium-citrát (E331), oktildodekanol, poliszorbát 60, szorbitán-sztearát (E491) és tisztított víz.

Fehér vagy halványsárga, szagtalan, homogén, hidrofil o/v emulziós krém.

Csomagolása: 25, 35, 50 vagy 100 g krém fehér, csavarmenetes, műanyag kupakkal lezárt alumínium tubusba töltve. A 25 g-os kiszerelés kivételével a doboz applikátort is tartalmaz.

A Linoladiol 0,1 mg/g krém hatóanyaga az egyik természetes női nemi hormon, az ösztradiol, melyet hüvelyben történő alkalmazásra, vagy a külső nemi szervek bőrére külsőleg alkalmaznak helyi ösztrogén hiánytüneteknél: a női nemi szervek és a végbéltájék viszketése, a külső nemi szervek sorvadása, a külső nemi szervek és a hüvely időskori atrofíája, a méhszáj felmárodása, közösülés során keletkezett sérülések, műtéti eltávolítások elő-, és utókezelésére, peszszárium okozta sérülések kezelésére.

Tudnivalók a Linoladiol 0,1 mg/g krém alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Linoladiol 0,1 mg/g krémet

- aki allergiás (túlérzékeny) az ösztradiolra, a cetil-sztearil-alkoholra vagy a Linoladiol 0,1 mg/g krém egyéb összetevőire,
- akinek ismert ösztrogén-függő tumorja van vagy annak gyanúja esetén,
- diagnosztizált endometriosis esetén,
- ismeretlen eredetű hüvelyi vérzés esetén,
- aki terhes vagy szoptat ennek ideje alatt.

A Linoladiol krém gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem alkalmazható.

A Linoladiol 0,1 mg/g krém fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- azoknál, akiknek valaha ösztrogénfüggő tumora volt,
- akut vagy krónikus májbetegség esetén,
- a méhnyálkahártya megvastagodása esetén,

- akut vénás trombózis vagy akut tromboembóliás elváltozás esetén.

A Linoladiol 0,1 mg/g krém csak orvosi felügyelet mellett alkalmazható. A kezelés megkezdése előtt általános orvosi vizsgálatot kell végezni, beleértve a családi anamnézist is. Ellenőrizni kell ultrahangos vizsgálattal a méhnyálkahártya vastagságát abban az esetben, ha a beteg korábban hormonpótló kezelésben részesült, vagy jelenleg hormonpótló kezelés alatt áll.

Az orvost tájékoztatni kell nem várt hüvelyi vérzés esetén.

Linoladiol 0,1 mg/g krémmel történő kezelés alatt a plazma ösztradiol-szintje emelkedhet, azonban az a menopauzának megfelelő fiziológiai értékeken belül marad. A kezelés 3. hónapját követően javasolt egy progesztin-teszt elvégzése. Amennyiben a teszt negatív eredményt mutat, a következő 6 hónapban folytatható a kezelés. A kezelés ideje alatt ultrahangos vizsgálattal a méhnyálkahártya vastagságát javasolt ellenőrizni.

Hosszantartó kezelés esetén figyelni kell az esetleges szisztémás (az egész szervezetre kiterjedő) mellékhatásokra.

A Linoladiol 0,1 mg/g krémet nem szabad közvetlenül a szexuális aktus előtt alkalmazni, vagy sikosítás céljából használni, hogy a partneren esetlegesen jelentkező mellékhatásokat elkerüljük.

A Linoladiol 0,1 mg/g krém gyermekeknél és kamaszokban nem alkalmazható.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy korábban alkalmazott egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénnyélkül kapható készítményeket is. Ugyanis

- noha külsőleges alkalmazás esetén a Linoladiol 0,1 mg/g krémmel történő kezelés alatt más gyógyszerrel kölcsönhatás nem várható, és
- hüvelyben történő (intravaginális) alkalmazás esetén, az előírásnak megfelelő (heti 2x) dózis sem okoz más gyógyszerrel kölcsönhatásokat,
- a Linoladiol 0,1 mg/g krém *napi rendszerességgel* történő intravaginális alkalmazása esetén a következő kölcsönhatások nem zárhatók ki:
 - a véralvadást gátló gyógyszerek, és a vércukorszint-csökkentő gyógyszerek hatásfoka csökkenhet,
 - a barbiturátok (altató) és a rifampicin (antibiotikum) csökkentheti a Linoladiol 0,1 mg/g krém hatékonyságát.

Terhesség és szoptatás

A készítményt terhesség és szoptatás ideje alatt tilos alkalmazni!

Fontos információ Linoladiol 0,1 mg/g krém egyik összetevőjéről: a Linoladiol 0,1 mg/g krém-
ben lévő cetil-sztearil-alkohol helyi bőrreakciót, (pl. kontakt dermatitist) okozhat.

Hogyan kell alkalmazni a Linoladiol 0,1 mg/g krémet?

Adagolási utasítás, az alkalmazás módja és időtartama

A Linoladiol 0,1 mg/g krémet orvos rendel. Követni kell az alkalmazással kapcsolatos utasítá-
sokat, mert ellenkező esetben a kezelés nem lesz eredményes.

Hogyan kell a Linoladiol 0,1 mg/g krémet alkalmazni?

A Linoladiol 0,1 mg/g krémet hüvelyben (intravaginálisan) vagy a külső nemi szervek bőrének
kezelésére külsőleg alkalmazzuk. Alkalmazása ezért történhet applikátorral vagy anélkül.

*Hacsak az orvos másként nem rendel, a szokásos alkalmazás a következő:*a hüvelybemenet és
a szeméremtájék kezelésére naponta 1 vagy 2 alkalommal kb. 1 cm hosszú krémet kell a tubus-
ból kinyomni és a külső nemi szervek bőrére vékony rétegben felkenni.

Intravaginális alkalmazás esetén a Linoladiol 0,1 mg/g krém használata az applikátor segítésé-
gével történik.

A hüvely betegségei esetén lefekvés előtt egy applikátornyi (kb. 2 g krém) krémet kell a hü-
velybe helyezni.

A kezelés első hetében másnaponként (48 órás intervallum terápia), a második héttől pedig heti
2 alkalommal (ún. fenntartó dózis) alkalmazzuk a Linoladiol 0,1 mg/g krémet.

Használat után az applikátort meleg vízzel kell megtisztítani.

Amennyiben hosszú ideig naponta szükséges a Linoladiol 0,1 mg/g krém intravaginális alkal-
mazása, az orvos a kezelést szájon át szedhető progeszteron-kezeléssel egészítheti ki (12-14
nap havonta a menstruációs ciklusnak megfelelően).

Az applikátort a betegájékoztatóban leírtak szerint kell használni!

A kezelés időtartama: ezt az orvos határozza meg, melytől eltérni nem szabad.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Linoladiol 0,1 mg/g krémet alkalmazott

Amennyiben egy alkalommal az előírtnál nagyobb dózist alkalmazott, nem kell tartani a krém
káros hatásától. Minden alkalommal meg kell azonban győződni arról, hogy az orvos által előírt
adagban alkalmazzák-e a Linoladiol 0,1 mg/g krémet.

Mit tegyen, aki elfelejtette alkalmazni a Linoladiol 0,1 mg/g krémet

Ne alkalmazzon dupla mennyiséget a Linoladiol 0,1 mg/g krémből az elfelejtett adag pótlására, folytassa a kezelést az előírt mennyiséggel.

Abbahagyható-e idő előtt a Linoladiol 0,1 mg/g krém alkalmazása

A kezelés sikere érdekében az orvossal kell megbeszélni, mi a további teendő.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszernek a Linoladiol 0,1 mg/g krémnek is lehetnek mellékhatásai, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Melyek azok a fontos mellékhatások vagy jelek, melyekre figyelni kell, és mi a teendő előfordulásuk esetén?

Nagyon ritkán (10 000 kezelt betegből kevesebb, mint 1 esetben) allergiás reakció léphet fel. Aki ezt észleli, hagyja abba a Linoladiol 0,1 mg/g krém alkalmazását, és a lehető leghamarabb kérje orvosa tanácsát.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nem gyakori (1000 kezelt betegből kevesebb, mint 10 esetben) mellékhatásként rövid időre jelentkező viszketés (pl. égő érzés, bőrpír) jelentkezhet.

Folyamatos, hosszantartó alkalmazás esetén az ösztrogén szisztémás mellékhatásai jelentkezhetnek (mellfeszülés, hüvelyi vérzés).

Hogyan kell a Linoladiol 0,1 mg/g krémet tárolni?

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

Felbontás utáni eltarthatóság: nem használható a Linoladiol 0,1 mg/g krém a lejáratí időn belül, ha a krém állaga vagy minősége jelentősen megváltozott.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Linoladiol 0,1 mg/g krém forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 1999. január 1-jén fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező *a gyógyszerkészítmények törzskönyvezéséről és a törzskönyvbe bejegyzett gyógyszerkészítmények forgalomba hozataláról* szóló 13/1987. (VIII. 19.) EüM rendeletnek megfelelő, önálló, részben saját nem-klinikai és klinikai vizsgálatokon, részben irodalmi adatokon alapuló kérelmet nyújtott be.

Az irodalmi adatokon kívül a felszívódást modellező állatkísérletes nem-klinikai, valamint a felszívódásra vonatkozó humán klinikai vizsgálati adatokat nyújtottak be.

A készítményt legelőször 1967-ben engedélyezték Németországban.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet értékelte a Linoladiol 0,1 mg/g krém gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel.

A készítmény terápiás javallata lokális ösztrogén-hiány szindrómák rövid ideig tartó kezelése: pruritus vulvae et ani, kraurosis vulvae, senilis atrophia a vulvában és vaginában, aspecifikus hüvelygyulladás szövetsorvadással vagy anélkül, coitus közbeni panaszok.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Linoladiol 0.1 mg / g krém gyógyszerkészítmény ösztradiolt tartalmaz hatóanyagként.

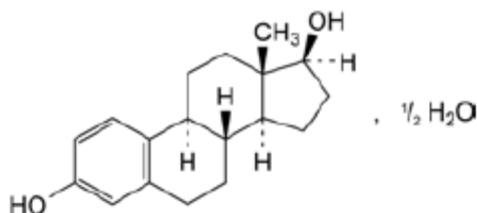
II.2 Hatóanyag

Az ösztradiol-hemihidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): estradiol (ösztradiol)

Kémiai név: ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol hemihidrát

Szerkezet:



A hatóanyag fehér vagy csaknem fehér, kristályos por, vízben gyakorlatilag oldhatatlan, oldódik acetonban, mérsékelten oldódik etanolban.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradéokra és újra-vizsgálati időre.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

A CEP-en megjelölt újravizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja egy 0,1 mg/g koncentrációjú, ösztadiol tartalmú, külsőlegesen alkalmazandó emulziós krém kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő összetevőket tartalmazza nátrium-citrát, szorbitán-sztearát, benzil-alkohol, cetil-palmitát, poliszorbát 60, cetil-sztearil-alkohol, oktildodekanol és tisztított víz.

A termék külleme: fehér vagy halványsárga, szagtalan, homogén, hidrofíl, o/v emulziós krém.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegségtől (TSE) – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

Csomagolás: 25 g, 35 g, 50 g vagy 100 g krém csavaros HDPE kupakkal lezárt, belső oldalán védő lakkréteggel bevont alumíniumtubusba töltve. A 35g, 50g és 100g-os kiszerelés a dobozban applikátort is tartalmaz. 1 tubus és egy PE applikátor dobozban

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 éves lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Linoladiol 0.1 mg/g krém minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

Az ösztradiol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. A kérelmező a gyógyszerforma vizsgálatára saját farmakokinetikai vizsgálatot végzett megfelelő modell alkalmazásával. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges.

Ilyen, saját vizsgálaton és szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A Linoladiol hatóanyaga természetes nemi hormon, a 17β -ösztradiol 0,01 % koncentrációban.

Az endogén 17β -ösztradiol indukálja és fenntartja az elsődleges és másodlagos női nemi jelleget. A 17β -ösztradiol biológiai hatása egy sor specifikus ösztrogén receptoron keresztül valósul meg. A szteroid-receptor komplex a sejt DNS-éhez kötődik és specifikus fehérjék szintézisét indukálja.

A hüvelyi epithelium érése ösztrogén-függő. Az ösztrogének megnövelik a felszíni és az intermedier sejtek számát és csökkentik a bazális sejtek számát a hüvelykenetben.

Az ösztrogének a hüvely pH értékét a normál tartományban tartják (4,5), ami elősegíti a normál baktérium flóra fenntartását.

III.3 Farmakokinetika

Az ösztrogének jól felszívódnak a bőrön, a nyálkahártyákon és a gasztrointesztinális traktusban. Hüvelyi alkalmazást követően az ösztradiol felszívódik és elkerüli a first-pass metabolizmust. A kérelmező összehasonlító felszívódási vizsgálatot végzett marha tőgy izolátumon két különböző (egy régebbi és a kérelmezett) Linoladiol formulációval. Ennek a modellnek a használata alkalmas a topikális készítmények nyálkahártyáról való felszívódásának a vizsgálatára. A felszívódás lineáris kinetikát mutatott, az újabb formulációból 360 perc elteltével 30%-kal kevesebb hatóanyag szívódott fel, ezáltal kevesebb szisztémás hatásra lehetett számítani.

Az exogén ösztrogének eloszlása hasonló az endogén ösztrogénekéhez. Az ösztrogének eloszlása a szervezetben széleskörű és általában nagyobb koncentrációban találhatóak meg a nemi hormonok célszerveiben. Az ösztrogének a vérben nagy részben a nemi hormon kötő globulinhoz (SHBG) és az albuminhoz kötődve keringenek.

Az exogén ösztrogének hasonló módon metabolizálódnak mint az endogén ösztrogének. A me-

tabolikus átalakulás főként a májban történik. Az ösztradiol reverzibilisen ösztromná alakul és mindkettő ösztriollá alakulhat, ami a fő vizeletbe kiválasztódó metabolit.

Az ösztradiol, az ösztrom és az ösztriol, a glükuronid és szulfát konjugátumokkal együtt a vizeletbe választódnak ki.

II.4 Toxikológia

Az állatokon ösztrogénnel végzett kísérletes vizsgálatok eredményei embereken csak korlátozottan vehetőek figyelembe a különböző állatfajok és az ember közötti különbözőség miatt.

Ösztradiol-valerát *per os* alkalmazását követően az akut toxicitás alacsony, 1g/testsúly-kg dózis különösebb tünetek nélkül tolerálható. Ismételt dózisu toxicitási vizsgálat esetén növekedett a mortalitás, a vérképzőszervi elváltozások, az ivarszervek méretnek csökkenése és hipofízis tumor előfordulása volt megfigyelhető.

Mutagenitás és carcinogenitás: az ösztradiollal végzett mutagenitási vizsgálatok többségében negatívak voltak. Néhány teszt azt bizonyítja, hogy magas dózisu ösztradiol alkalmazása a kromoszómákban mutációt (strukturális változás és aneuploiditás) idéz elő. Az *in vitro* vizsgálatok karcinogén hatást mutattak, az ösztradiol sejtranszformációt okozott. Állatokon végzett vizsgálatokban nem tisztázott, milyen mértékben járul hozzá ez a hatás a carcinogenitáshoz. Egy 2 évig tartó vizsgálatban, melyet *per os* alkalmazott ösztradiol-valeráttal végeztek patkányokon, a benignus és malignus emlőtumorsek előfordulásának gyakoriságában növekedést figyeltek meg.

Az ösztradiol és észterei patkányokban és egerekben általában növelik a tumorok előfordulását a hipofízisben és az emlőben, vesetumorsek előfordulásának gyakoriságát hörcsögökben, az urogenitális, testicularis és lymphoid tumor előfordulásának gyakoriságát egerekben.

Állatkísérletekben az ösztradiol észterei májtumort idéztek elő.

Figyelembe kell venni, hogy az ösztrogének hosszantartó alkalmazása embereken is növelheti a tumorok előfordulásának rizikóját.

A rizikó mértékének meghatározásához az alkalmazott ösztrogén mennyisége és a fiziológiai szekréció mennyiségének összehasonlítása szükséges. Egy fertilis korban lévő nő szervezete átlagosan 100-300 µg ösztradiolt állít elő 24 óránként a ciklus 1-14 napjában, ezt követően a ciklus 15-28 napjában pedig 80-100 µg ösztradiolt 24 óránként. 1 g Linoladiol 0,1 mg/g krém 100 µg ösztradiolt tartalmaz. Ezért a Linoladiol 0,1 mg/g krém által okozott carcinogenitási rizikó nem számottevő.

Reproduktív toxicitás: az ösztradiol-valerát subcutan vagy intramuscularisan alkalmazva már viszonylag alacsony dózisban embrioletólis hatást mutat. Az urogenitális traktus elváltozását észlelték patkányokon alacsony dózisu ösztradiol alkalmazását követő 19. napon. Az ösztradiol subcutan alkalmazását követően egereken a hüvelyben és/vagy a méhben tumoros elváltozásokat észleltek. Nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre az ösztradiol human terhességben és

szoptatás alatt történő alkalmazásáról, ezért nem bizonyított az ösztradiol deformitást okozó mellékhatása.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A készítmény engedélyezésének idején nem volt követelmény.

II.5 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A benyújtott saját vizsgálatokat és szakirodalmi összefoglalót tartalmazó beadvány az ösztradiol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelő.

A Linoladiol 0,1 mg/g krém forgalomba hozatal iránti engedélykérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az ösztradiol humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. A beadvány saját klinikai vizsgálati adatokon és szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzőiről.

A benyújtott adatok a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez elegendőek voltak és megfeleltek a vonatkozó hatásági követelményeknek.

IV.2 Farmakokinetika

A lokálisan alkalmazott ösztradiol jól felszívódik a vagina epithel sejtjein keresztül és mérhető értéket ér el a véráramban. Az ösztradiol first pass metabolizmusa elkerülhető lokális vagy vaginális alkalmazással.

Postmenopausás nők esetében meghatározták a szérum ösztradiol-szintjét egyszeri, 2 g Linoladiol 0,1 mg/g krém (=200 µg ösztradiol) intravaginális alkalmazása után. Az endogén ösztradiol-szint geometriai középértéke az $AUC_{80-\infty}$ = 887,5 pgh/ml, az AUC_{80-tz} = 799,5 pgh/ml, míg a C_{max} értéke 86,2pg/ml volt.

Egy hetes, 48 órás intervallumokban alkalmazott terápia esetén az endogén ösztradiol-értéke 16,6 pg/ml volt.

Heti kétszeri alkalmazás esetén a plazma csúcskoncentráció 11,1 pg/ml és 8,33 pg/ml értéket mutatott. Ezek az értékek a menopauzának megfelelő normális határértékek között vannak.

Az ösztradiol szérumfelezési ideje is geometriai átlagot, azaz 5,05 órát mutatott meglehetősen nagy individuális szórással.

Egy másik klinikai vizsgálat a Linoladiol 0,1 mg/g krém 4 hetes alkalmazása után az ösztradiol plazmaszintjének csekély emelkedését mutatta (kezelés 1. napja: 6,4 pg/ml, kezelés 31. napja: 15,1 pg/ml). Az FSH, LH és SHBG értékek változatlanok maradtak. A kezelés előtt és után végzett UH vizsgálat nem mutatott változást az endometrium vastagságában.

Az ösztradiol a májban és az intestinalis tractusban gyorsan metabolizálódik, ösztriol képződik. Az ösztradiol ösztriollá alakulása nem reverzibilis. Az ösztriol 95%-a vizelettel kiválasztódik, főként glükuronid formájában.

IV.3 Farmakodinámia

A Linoladiol hatóanyaga természetes nemi hormon, a 17β-ösztradiol 0,01 % koncentrációban.

Az ösztradiol a legfontosabb intracellulárisan hatékony természetes ösztrogén.

A reprodukciós idő során a tipikus hormonhatáson kívül az ösztradiol jellegzetes hatást fejt ki a bőrre. Az ösztradiol $\geq 0,01$ %-os koncentrációban lokálisan vagy szisztémásan alkalmazva kitérít a kapilláris ereket és fokozza az általános keringést. Az ösztrogén stimulálja a hám-szövet sejtjeinek proliferációját a genitális és a külső húgyúti területen és fokozza a bőr kollagén szintézisét.

Más szteroid-hormonokkal együtt az ösztradiol specifikus receptorok révén közvetlen hatást fejt ki a genetikai kódra (DNS). Ezen az úton az ösztradiol hatást fejt ki a transcriptióra (RNA szintézis) és serkenti a speciális proteinek szintézisét.

IV.4 Klinikai hatásosság

Az ösztradiol a genitáliák területén, illetve intravaginálisan alkalmazva a klinikai vizsgálatok során hatékonynak bizonyult a lokális ösztrogén-hiány szindrómák (pruritus vulvae, kraurosis vulvae, senilis atrophia, aspecifikus hüvelygyulladás szövetsorvadással vagy anélkül, coitus közbeni panaszok) rövid ideig tartó kezelésében.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A készítmény nem alkalmazható az alábbi esetekben:

- hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- ösztrogénfüggő tumor, vagy annak gyanúja;
- endometrioszis;
- terhesség és szoptatás;
- ismeretlen eredetű hüvelyi vérzés;
- gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél.

Az alábbi esetekben a Linoladiol 0,1 mg/g krém a kockázatok mérlegelése után alkalmazható:

- ösztrogénfüggő tumorok megléte vagy a családban történő előfordulása;
- az uterus tumoros elváltozása (leiomyoma, méhmyoma);
- akut mélyvénás trombózis;
- akut tromboembóliás elváltozás;
- akut vagy krónikus májbetegség.

A készítmény alkalmazásának megkezdése előtt általános orvosi és nőgyógyászati vizsgálatot (vérnyomás, májfunkció, emlővizsgálat, citológia) kell végezni a kockázatot jelentő fent megjelölt betegségek és a terhesség kizárása érdekében.

Azoknál a betegeknél, akik korábban ösztrogén-pótlást kaptak, ultrahangos vizsgálattal ellenőrizni kell az endometrium vastagságát.

A Linoladiol 0,1 mg/g krémmel történő kezelés esetén egyes esetben a plazma ösztrogén szintjének minimális emelkedése látható, mely azonban a postmenopausának megfelelő fiziológiai határértéket nem lépi túl.

Több hónapos alkalmazás esetén, a kezelés megkezdését követő 4-6 hónap múlva az endometrium vastagságát ultrahangos vizsgálattal ellenőrizni kell.

Alkalmazás ideje alatt folyamatos orvosi ellenőrzés szükséges.

A Linoladiol 0,1 mg/g krémet nem szabad közvetlenül a szexuális aktus előtt alkalmazni vagy sikosítás céljából használni annak érdekében, hogy elkerüljük a partneren esetlegesen jelentkező mellékhatásokat.

Hosszantartó alkalmazás esetén szisztémás hatás jelentkezhet.

A cetil-sztearil-alkohol helyi bőrirritációt okozhat (pl. kontakt dermatitisz).

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 Farmakovigilancia rendszer

A készítmény engedélyezésekor még nem volt követelmény részletes Farmakovigilancia rendszer benyújtása.

Utólagos megjegyzés: a felújítási dokumentációval 2009-ben csatolták a farmakovigilanciáért felelős megfelelően képzett személy önéletrajzát.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

A beadványhoz nem mellékeltek kockázatkezelési tervet, ez az engedélyezése idején még nem volt követelmény.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Az engedélyezés idején még nem volt követelmény.

Utólagos megjegyzés: a forgalomba hozatali engedély jogosultja az engedélyezést követően két időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést nyújtott be.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány részben saját nem-klinikai és klinikai vizsgálatokon, részben irodalmi adatokon alapult. A hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez az elvégzettekén kívül további klinikai vizsgálatok elvégzése az engedélyezéskor nem volt szükséges. A szakirodalmon alapuló szakértői vélemény igazolta a készítmény hatékonyságát.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány az ösztradiol topikális alkalmazású készítménye.

A kért terápiás javallat lokális ösztrogén-hiány szindrómák rövid ideig tartó kezelése: pruritus vulvae et ani, kraurosis vulvae, senilis atrophia a vulvában és vaginában, aspecifikus hüvelygyulladás szövetsorvadással vagy anélkül, coitus közbeni panaszok.

A kérelem szakirodalmi összefoglalók mellett a felszívódásra vonatkozó saját nem-klinikai és klinikai vizsgálatokat tartalmazott.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. Az ösztradiolra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel.

Utólagos megjegyzés

2013 decemberében az Európai Gyógyszerügynökség Embergyógyászati bizottsága (CHMP) értékelte a Linoladiol N (0,1 mg/g) készítményt és a következő megállapításokat tette:

- a kezelést alacsonyabb ösztrogén dózisú készítménnyel kell kezdeni és csak annak hatástalansága esetén lehet alkalmazni a Linoladiol N krémet;
- a készítményt négy hétnél hosszabb ideig nem szabad alkalmazni. A Linoladiol N relative nagy mennyiségű ösztradiolt tartalmaz, amely a szisztémás keringésbe felszívódhat. Négy hétnél hosszabb ideig történő alkalmazása esetén a kockázatok megfelelnek a szisztémásan adott hormonpótló kezelés kockázatainak, beleértve a vénás thrombo-embóliát, sztrókot és az endometrium (méhnyálkahártya) karcinómát;
- a Linoladiol N krémet csak intravaginálisan lehet alkalmazni;
- a Linoladiol N krémet nem szabad lichen sclerosus (kraurosis vulvae) kezelésére alkalmazni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 2014. januárban az állásfoglalás felülvizsgálatát kezdeményezte.

A CHMP 2014. április 25-i állásfoglalását követően az Európai Bizottság 2014 szeptember 26-án határozatot tett közzé a 0,01% ösztradiol tartalmú, helyileg alkalmazott gyógyszerekre vonatkozóan. A határozat a fellebbezéseket és bírósági döntéseket követően 2015. 01. 15-én lépett hatályba.

- A CHMP áttekintette a klinikai tanulmányokból, farmakoepidemiológiai tanulmányokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból, illetve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és szóban előadott válaszokból származó összes rendelkezésre álló adatot ezen helyileg alkalmazott gyógyszerek hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan.
- A 0,01% ösztradiol tartalmú, helyileg alkalmazott gyógyszereket illetően a bizottság úgy vélte, hogy a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján *az előny-kockázat profil továbbra is kedvező* a jelenleg jóváhagyott javallatokban bevezetendő korlátozások, figyelmeztetések és a terméktájékoztató egyéb módosításai, valamint a megegyezés szerinti további kockázatminimalizáló intézkedések mellett.
- A kezelésnek csak *posztmenopauzális nők vaginális atrófiájára szabad vonatkoznia, a kezelési időtartamot négy hétre kell korlátozni, és a készítményt kizárólag intravaginálisan lehet alkalmazni. Ezenfelül frissítették az ellenjavallatokat és figyelmeztetéseket*, hogy figyelembe vegyék a nemzetközi útmutatásokat és a legújabb klinikai tapasztalatokat, különösen a tromboembóliás szövődmények, valamint az emlő- és endometrium-rákkal kapcsolatban.
- Annak biztosítására, hogy a 0,01% ösztradiol-tartalmú, helyileg alkalmazott gyógyszereket ne használják 4 hétnél hosszabb ideig, a Bizottság előírta a *100 g-os kiszerelés azonnali visszavonását* minden olyan tagállamban, ahol ezek a készítmények engedélyezettek.
- Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultjait felkérték, hogy három hónapon belül *részletes tervet nyújtsanak be a nemzeti hatóságokhoz*, amely pontos, rövid határidőket tartalmaz a kisebb méretű csomagolás (25 g) bevezetésére, valamint a *35 g-os és 50 g-os kiszerelések visszavonására* vonatkozóan minden olyan tagállamban, ahol azok jelenleg engedélyezettek.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Linoladiol
0,1 mg/g krém
Nyilvános értékelő jelentés

A magyarországi forgalomba hozatali engedély jogosultja (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) a bizottsági határozatnak megfelelően benyújtotta az 50 g-os készítmény kivonási tervét.

Értékelő jelentés a 45411/2011 iktatószámú módosításhoz

A készítmény új, elsődleges csomagolóanyaga: 50 g krém lyukasztó-tüskével ellátott, csavaros HDPE kupakkal lezárt, belső oldalán védő lakkréteggel bevont alumínium tubusba töltve.

1 tubus és egy PE applikátor dobozban.

A 35 g, 50 g és 100 g-os kiszerelés a dobozban applikátort is tartalmaz.

A változás a kísérőiratokban megfelelően megjelenik.

A módosítás elfogadható.

Értékelő jelentés a 46956/2013 iktatószámú módosításhoz

Új, alternatív hatóanyaggyártó bevezetése CEP-el.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradék vonatkozásában.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A módosítás elfogadható.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva:
IA B.II.e.4.a, IA B.II.e.II.e.2.z, IA B.III.1.a.2, IA B.II.d.2.a, IA B.II.d.2.a. A készítmény csomagoló-anyagának, csomagolásának változása	45441/2011	igen	2011. 11. 08.	2012. 07. 26.	engedélyezve	igen
IB B.II.b.4.a, IB B.II.b.3.z. Gyártási tétel mennyiségének változása	45432/2011	nem	2011. 11. 08.	2012. 07. 26.	engedélyezve	nem
N61(3). Helyi képviselt feltüntetése a beteg-tájékoztatóban	10887/2012	igen	2012. 03. 14.	2014. 08. 01.	engedélyezve	nem
IA C.I.z. Benyújtották a Farmakovigilancia rendszer összefoglalóját	15954/2013	nem	2013. 04. 19.	2014. 08. 01.	engedélyezve	nem
IAin B.III.1.3. Új, alternatív hatóanyaggyártó bevezetése	46956/2013	nem	2013. 11. 27.	2014. 08. 01.	engedélyezve	igen
II/B.II.b.4.d. Gyártási tétel méret-változás	38470/2013	nem	2013. 10. 02.	2013. 11. 25.	engedélyezve	nem

Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség-
és Szervezetfejlesztési Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Nyilvános értékelő jelentés