

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linoladiol® H N

0,005165 g Estradiol-Hemihydrat (entspr. 5 mg Estradiol) und 0,430 g Prednisolon 1,5 H₂O (entspr. 0,400 g Prednisolon) pro 100 g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Estradiol-Hemihydrat und Prednisolon 1,5 H₂O

100 g Creme (Ö/W-Emulsion) enthalten 0,005165 g Estradiol-Hemihydrat (entspr. 5 mg Estradiol) und 0,430 g Prednisolon 1,5 H₂O (entspr. 0,400 g Prednisolon).

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

Zur vollständigen Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme zur Anwendung auf der Haut.

Weißer, geschmeidiger Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur anfänglichen äußeren Kurzzeitbehandlung akuter, leichter, entzündlicher, brennender und juckender Hauterkrankungen des äußeren Genitalbereichs der Frau bei postmenopausalen Patientinnen, bei denen schwach wirksame Kortikosteroide und Estradiol angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Linoladiol H N sollte nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

Linoladiol H N (etwa 1 cm Creme) wird einmal täglich mit den Fingern dünn auf die erkrankten Hautbereiche des äußeren Genitalbereichs der Frau aufgetragen und vorsichtig einmassiert.

Die Höchstdosis beträgt eine Anwendung einmal täglich.

Art der Anwendung

Linoladiol H N sollte weder intravaginal noch auf anderen Teilen des inneren Genitalbereichs angewendet werden.

In den meisten Fällen wird Linoladiol H N 2–3 Wochen lang angewendet. Eine Anwendung von mehr als 4 Wochen wird aufgrund einer potenziellen systemischen Exposition gegenüber Estradiol während der Behandlung nicht empfohlen. Darüber hinaus kann aufgrund des in Linoladiol H N enthaltenen Kortikosteroids Prednisolon bei verlängerter Anwendung eine Hautatrophie auftreten, was die systemische Exposition gegenüber Estradiol weiter erhöht.

4.3 Gegenanzeigen

Linoladiol H N sollte in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Estradiol, Prednisolon oder einen der sonstigen Bestandteile von Linoladiol H N
- bestehender estrogenabhängiger benigner oder maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Leiomyom, Endometriumkarzinom)
- estrogenabhängiger maligner Tumor in der Vorgeschichte
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Hauterkrankungen des äußeren Genitalbereichs aufgrund einer bakteriellen, Pilz- oder Virusinfektion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Therapie mit Linoladiol H N sollte nur im Zusammenhang mit einer klinischen Überwachung erfolgen. Beim Auftreten unerwarteter Blutungen im Genitalbereich sollte die Behandlung abgebrochen und die Ursache geklärt werden. Hierzu können eine vaginale Ultraschalluntersuchung und eine Endometriumbiopsie vorgenommen werden, um eine Endometriumhyperplasie oder maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Eine unopponierte Estrogen-Stimulation kann zu einer prä-malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher ist in Fällen, in denen aufgrund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde, Vorsicht geboten, vor allem, wenn eine residuale Endometriose vorliegt.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Linoladiol H N sollte nicht unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr und nicht als Gleitmittel verwendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Benzylalkohol pro 1 g Creme (entspricht ca. 8 mg

Benzylalkohol pro Anwendung). Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und leichte lokale Reizungen hervorrufen. Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Hinweis:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Daten vor.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Linoladiol H N ist während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht indiziert.

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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle unten

Es ist auf mögliche systemische Nebenwirkungen und Hautatrophie zu achten. Daher wird insbesondere eine verlängerte Anwendung (> 4 Wochen) nicht empfohlen.

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 auf gefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

Systemorganklasse (MedDRA)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Vorübergehende, leichte Hautirritationen (z. B. Brennen, Erythem)	Übersensibilitätsreaktion der Haut (allergisches Kontaktekzem)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmierblutung		
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kortikosteroide, schwach, andere Kombinationen.
ATC-Code: D07XA02

Estradiol

Linoladiol H N enthält als Wirkstoff 17 β -Estradiol (0,005 %). Estradiol ist das wirksamste natürlich vorkommende intrazellulär agierende Estrogen.

Prednisolon

Gemäß dem aktuellen Standardklassifikationssystem für topische Kortikosteroide, d. h. schwach wirksam (I), mittelstark wirksam (II), stark wirksam (III) und sehr stark wirksam (IV), gehört Prednisolon, das mit dem natürlichen Hydrokortison (Kortisol) eng verwandt ist, zur Klasse I. Somit ist Prednisolon für die Behandlung entzündlicher Dermatosen in Problembereichen besonders geeignet, da es schwach entzündungshemmend, antiallergisch und anti-pruritisch ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Estradiol**

Es wurden keine Studien zur dermalen Resorption von Estradiol im äußeren Genitalbereich der Frau über Linoladiol H N durchgeführt.

Estradiol wird rasch in der Leber und im Intestinaltrakt zu Estron und weiter zu Estriol metabolisiert. Die Umwandlung von Estradiol in Estriol ist nicht reversibel. Über 95 % des Estriols werden im Urin ausgeschieden, überwiegend in Form von Glukuroniden.

Prednisolon

Untersuchungen zur Penetration und zur dermalen Resorption von Prednisolon im weiblichen Genitalbereich liegen nicht vor. Es ist bekannt, dass Kortikosteroide von der Haut gut absorbiert und resorbiert werden. Für Prednisolon ist deshalb das bei der dermalen Anwendung von Kortikoiden übliche Penetrations- und Resorptionsverhalten zu erwarten. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 2–4 Stunden, während die biologische Halbwertszeit 12–36 Stunden beträgt, weil das im Zytosol-Rezeptorkomplex gebundene Steroid länger in der Zelle verbleibt. Prednisolon wird wie körpereigene Kortikoide in der Leber zu biologisch inaktiven Verbindungen verstoffwechselt, die überwiegend renal ausgeschieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Akute und chronische Toxizität:****Estradiol**

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Die akute Toxizität von Estradiolvalerat nach oraler Aufnahme ist gering, mehr als 1 g/kg KG werden ohne ernste Symptome vertragen. In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe wurde eine Reihe von Befunden erhoben – u. a. erhöhte Mortalität, hämatologische Störungen, Gewichtsabnahme der Gonaden, Hypophysentumore –, die nach bisherigen Erfahrungen nicht prädiktiv für die klinische Therapie sind.

Prednisolon

Beim Menschen werden orale Dosen bis zu 3 g **Prednisolon** ohne direkt toxische Effekte toleriert.

Nach langzeitiger (> 14 Tage) oraler Applikation von mehr als 7,5 mg/Tag (Grenzdosis bei 75 kg/KG) muss beim Menschen mit dem Auftreten des Cushing-Syndroms gerechnet werden.

Nach lokaler Applikation sind derartige Effekte jedoch nur in Ausnahmefällen bei langfristiger, großflächiger Anwendung, insbesondere unter Okklusion, möglich.

Mutagenität und Kanzerogenität**Estradiol**

Die Mehrzahl der Untersuchungen zur Mutagenität von Estradiol verlief negativ. Aus einigen Tests gibt es bei Verwendung hoher Konzentrationen Hinweise auf eine Induktion von Chromosomenmutationen (Aneuploidie und strukturelle Veränderungen). In In-vitro-Tests zum Nachweis krebsregender Wirkungen induzierte Estradiol Zelltransformationen. Es ist unklar, inwieweit diese Wirkungen zu der im Tierversuch beobachteten Tumorigenität beitragen.

In 2-Jahres-Studien mit oraler Gabe von Estradiolvalerat wurden bei Ratten vermehrt Hypophysenadenome sowie benigne und maligne Mammatumore beobachtet. Allgemein vermehren Estradiol und seine Ester die Häufigkeit von Hypophysen- und Mammatumoren bei Ratten und Mäusen, von Nierentumoren bei Hamstern sowie urogenitalen, testikulären und lymphoiden Tumoren bei Mäusen. Mit Estradiolestern wurde tierexperimentell ebenfalls eine promovierende Wirkung auf chemisch induzierte Lebertumore gefunden.

Die Möglichkeit, dass die längerdauernde Einnahme von Estrogenen auch beim Menschen mit einem erhöhten tumorigenen Risiko einhergeht, ist in Betracht zu ziehen. Eine Vermehrung der Häufigkeit von Endometriumkarzinomen bei Frauen mit Uterus durch Estrogengabe ist heute unumstritten. Daneben kann die längerdauernde Einnahme von Estrogenen mit einem erhöhten Risiko bezüglich der Entwicklung eines malignen Tumors der Brustdrüse verbunden sein. Bei der Risikobewertung ist die Relation der verabreichten Estrogendosis zur physiologischen Sekretion zu berücksichtigen. Bei fertilen Frauen werden durchschnittlich 100–300 μ g Estradiol pro 24 h an den Zyklustagen 1–14 und 80–100 μ g Estradiol pro 24 h an den Zyklustagen 15–28 gebildet. Linoladiol H N enthält 50 μ g Estradiol pro 1 g Creme. Deshalb ist das karzinogene Risiko von Linoladiol H N als vernachlässigbar gering anzusehen.

Prednisolon

Hinweise auf kanzerogene oder mutagene Eigenschaften von Prednisolon liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität**Estradiol**

Bei subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung hat Estradiolvalerat bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolealen Effekt. Über Missbildungen des Urogenitaltraktes nach Gabe von Estradiol an Ratten am Tag 19 p.c. wurde berichtet. Nach subkutaner Gabe von Estradiol post partum entwickelten sich bei Mäusen später vaginale bzw. uterine Tumore. Geringe Erfahrungen mit der Anwendung von Estradiol beim Menschen während Schwangerschaft und Stillzeit ergaben bislang keine Hinweise auf Fehlbildungen.

Prednisolon

Glukokortikoide führten bei hohen systemischen Dosen zu teratogenen Effekten bei Mäusen, Hamstern und Kaninchen mit einem vermehrten Auftreten von Gaummissbildungen. Beim Menschen liegen bisher keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko durch Prednisolon vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzylalkohol, Cetylpalmitat (Ph.Eur.), Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.) [pflanzlich], Natriumcitrat (Ph.Eur.), Octyldodecanol (Ph.Eur.), Polysorbat 60, Sorbitanstearat (E 491), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bei ungeöffnetem Behältnis:	3 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch:	1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Verschlusskappe aus Polyethylen HD.
Packungsgrößen: 25 g/50 g Creme zur Anwendung auf der Haut.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. August Wolff
GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstraße 56, 33611 Bielefeld
Telefon: (0521) 8808-05
Telefax: (0521) 8808-334
E-mail: aw-info@drwolffgroup.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6824741.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.09.1967/Nachzulassung 13.10.2010

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt