

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenzetto 1,53 mg/suihke transdermaalismute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suihke annostelee 90 mikrolitraa transdermaalismutetta (liuosta), joka sisältää 1,53 mg estradiolia (vastaa 1,58 mg estradiolihemihydraattia).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi suihke sisältää 65,47 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Transdermaalismute, liuos.

Liuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito estrogeenin puutteen aiheuttamiin oireisiin postmenopausaalisille naisille (naisille, joiden viimeisistä kuukautisista tai munasarjojen poistosta on kulunut vähintään 6 kuukautta, oli kohtu poistettu tai ei).

Yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on rajallisesti kokemusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lenzetto annetaan kerran vuorokaudessa joko monoterapiana tai jatkuvana sekventiaalisena hoitona (yhdessä progestiinin kanssa).

Aloitusannoksena annetaan yksi annosaerosolisuihke kerran vuorokaudessa kuivalle ja terveelle iholle kyynärvarteeseen. Annos voidaan suurentaa kliinisen vasteen perusteella kahteen kyynärvarteeseen annosteltavaan annosaerosolisuihkeeseen vuorokaudessa. Annoksen suurentamisen on perustuttava naisen vaihdevuosisoireiden voimakkuuteen, ja siihen saa ryhtyä aikaisintaan 4 viikkoa jatkuneen Lenzetto-hoidon jälkeen. Enimmäisvuorokausiannos on 3 annosaerosolisuihketta (4,59 mg/vrk) kyynärvarteeseen. Annoksen suurentamisesta on keskusteltava lääkärin kanssa. Jos potilaalla on vaikeuksia annostella määrätty annos saman kyynärvarren erillisille, ei-limittäisille alueille, Lenzetto voidaan annostella myös toisen kyynärvarren alueelle tai sisäreiden alueelle.

Postmenopausaalisten oireiden hoitoa aloitettaessa ja jatkettaessa on käytettävä pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen ajan (ks. myös kohta 4.4).

Jos vaihdevuosisoireet eivät lieviy annoksen suurentamisen jälkeen, potilaan annos on titrattava takaisin aiempaan annokseen.

Potilaat on arvioitava säännöllisesti uudelleen kliinisesti asianmukaiseen tapaan (esim. 3–6 kuukauden välein), jotta voidaan määrittää, onko hoito enää tarpeen (ks. kohta 4.4).

Kun estrogeenia määrätään postmenopausaaliselle naiselle, jonka kohtua ei ole poistettu, endometriumien syövän riskin pienentämiseksi on aloitettava myös progestiinihoito, joka on hyväksytty

käytettäväksi estrogeenihoidon lisänä. Sallittua on vain sellaisten progestiinien käyttö, jotka on hyväksytty käytettäväksi estrogeenihoidon lisänä.

Naiset, joiden kohtua ei ole poistettu

Jos naisen kohtua ei ole poistettu, valmistetta on käytettävä jatkuvassa sekventiaalisessa hoidossa yhdessä sellaisen progestiinin kanssa, joka on hyväksytty käytettäväksi estrogeenihoidon lisänä. Estrogeenihoito on jatkuva. Progestiini lisätään hoitoon sekventiaalisesti vähintään 12–14 päivän ajaksi kunkin 28 päivää kestävä jakson aikana.

Aiemmin hoitamattomia potilaita ja muista hormonikorvaushoidoista (jaksottaisesta, sekventiaalisesta tai jatkuvasta) Lenzetto-hoitoon siirtyviä potilaita on neuvottava hoidon aloittamisessa. Estrogeenin ja progestiinin samanaikaisen käytön aikana voi esiintyä tyhjennysvuotoa. Uusi 28 päivän jakso aloitetaan ilman taukoa.

Naiset, joiden kohtu on poistettu

Ellei potilaalla ole aiemmin diagnosoitu endometrioosia, progestiinin lisäämistä hoitoon ei suositella, jos kohtu on poistettu.

Ylipainoiset ja obeesit naiset

Rajalliset tiedot osoittavat, että Lenzetto-valmisteen imeytymisnopeus ja -prosentti voivat pienentyä ylipainoisilla ja obeeseilla naisilla. Lenzetto-annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen hoidon aikana. Annoksen muuttamisesta on keskusteltava lääkärin kanssa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Lenzetto-valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon.

Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, potilaan pitää ottaa unohtunut annos heti, kun hän muistaa asian, ja ottaa sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan pitää jättää unohtunut annos väliin ja ottaa seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos yksi tai useampi annos jää väliin, on tarpeen suihkuttaa yksi valmistelusuihkaus suojus päällä. Annoksen unohtaminen saattaa suurentaa läpäisy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

Antotapa

Säiliö on pidettävä sumutettaessa pystyasennossa. Ennen uuden sumuttimen ensimmäistä käyttökertaa pumppu on valmistettava sumuttamalla suojuksen kolmesti.

Vuorokausiannos on yksi annosaerosolisuihke kyynärvarren sisäsyryään. Jos päivittäiseksi annokseksi on määrätty kaksi tai kolme suihketta, ne on annosteltava vierekkäisille 20 cm² alueille (ei limittäin) käsivarren sisäsyryään kyynärpäähän ja ranteen väliin. Annetaan kuivua noin 2 minuuttia. Naisen on peitettävä antokohta vaatetuksella, jos toinen henkilö saattaa koskea kyseiseen ihoalueeseen sumutteen kuivuttua. Antokohtaa ei saa pestä 60 minuuttiin. Muut henkilöt eivät saa koskea antokohtaan 60 minuuttiin annostelusta.

Potilaille on kerrottava, että lapset eivät saa olla kosketuksissa ihoalueeseen, jolle estradiolisumutetta on sumutettu (ks. kohta 4.4). Jos lapsi koskettaa käsivarren kohtaa, johon Lenzetto-sumutetta on annosteltu, lapsen iho on pestävä mahdollisimman pian saippualla ja vedellä.

Tutkimukset viittaavat siihen, että estradiolin imeytyminen on samaa luokkaa annosteltaessa Lenzetto-valmistetta reiden iholle kuin annosteltaessa sitä kyynärvarren sisäsyryään, mutta vähäisempää, kun valmistetta annostellaan vatsan iholle.

Jos valmistetta käytetään ohjeiden mukaan, yhdestä suihkauksesta saadaan iholle sama määrä vaikuttavaa ainetta riippumatta siitä, millaisen kuvion suihkaus muodostaa iholle.

Kohonnut ihon lämpötila

Ympäristön lämpötilan kohoamisen vaikutusta Lenzetto-hoidon yhteydessä on tutkittu, eikä Lenzetto-sumutteen imeytymisprosentissa havaittu kliinisesti merkittävää eroa. Lenzetto-valmistetta on kuitenkin käytettävä varoen ääriämpötiloissa, kuten aurinkoa otettaessa tai saunassa.

Aurinkovoiteen käyttö

Kun aurinkovoidetta käytetään noin tunnin kuluttua Lenzetto-valmisteen sumuttamisesta, estradiolin imeytyminen saattaa vähentyä 10 %. Kun aurinkovoidetta käytettiin noin 1 tuntia ennen Lenzetto-valmisteen sumuttamista, tämän ei havaittu vaikuttavan imeytymiseen (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Tiedossa oleva tai aiempi rintasyöpä tai rintasyöpäepäily
- Tiedossa oleva estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumin syöpä) tai sen epäily
- Diagnosoimaton verenvuoto sukupuolielimistä
- Hoitamaton endometriumin hyperplasia
- Aiempi tai tämänhetkinen laskimotromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Tiedossa olevat trombofiliset häiriöt (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai äskettäinen valtimoiden tromboemboliasairaus (esim. angina, sydäninfarkti)
- Akuutti maksasairaus tai aiempi maksasairaus, mikäli maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole normalisoituneet
- Porfyria
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Postmenopausaalisten oireiden hoidossa hormonikorvaushoito on syytä aloittaa vain elämänlaatua heikentävien oireiden takia. Kaikissa tapauksissa hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti vähintään kerran vuodessa, ja hormonihoitoa saa jatkaa vain niin kauan kuin hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Näyttö ennen aikaisten vaihdevuosien hormonihoitoon liittyvistä riskeistä on vähäistä. Nuoremmilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, joten hyöty-riskisuhde saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen kuin hormonihoito aloitetaan ensimmäistä kertaa tai uudelleen, on potilaan anamneesi ja sukuanamneesi selvitettävä perusteellisesti. Potilaalle on tehtävä lääkärintarkastus (mukaan lukien sisätutkimus ja rintojen tutkiminen), jossa on otettava huomioon nämä tiedot, vasta-aiheet ja käyttöä koskevat varoitukset. Hoidon aikana määräaikaisten tarkastukset on syytä sovittaa potilaskohtaisesti. Potilaille on kerrottava, millaiset muutokset rinnoissa on ilmoitettava lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. "Rintasyöpä" alla). Tutkimukset, mm. asianmukaiset kuvantamistutkimukset kuten mammografia, tehdään nykyisen seulontakäytännön mukaisesti ja potilaskohtaiset kliiniset tarpeet huomioon ottaen.

Seurantaa vaativat tilat

Jos potilaalla on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista tiloista ja/tai se on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, on potilasta seurattava huolellisesti. On otettava huomioon, että nämä tilat saattavat uusiutua tai pahentua Lenzetto-hoidon aikana, erityisesti:

- Myoomat (kohdun sileälihaskasvaimet) tai endometrioosi
- Tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. jäljempänä)
- Estrogeeniriippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. rintasyöpä ensimmäisen asteen sukulaisilla
- Hypertensio
- Maksahäiriöt (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes, johon voi liittyä verisuonikomplikaatioita

- Sappikivet
- Migreeni tai (vaikea) päänsärky
- Systeeminen lupus erythematosus
- Aiempi endometriumin hyperplasia (ks. jäljempänä)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

Hoidon välitöntä keskeyttämistä vaativat syyt

Hoito on lopetettava, jos havaitaan jokin vasta-aihe, sekä seuraavissa tapauksissa:

- Keltaisuus tai maksatoiminnan heikkeneminen
- Merkitsevä verenpaineen kohoaminen
- Migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen uudelleen
- Raskaus

Endometriumin hyperplasia ja karsinooma

Naisilla, joilla on kohtu, pelkän estrogeenin pitkäaikaiskäyttö suurentaa endometriumin hyperplasian ja karsinoman riskiä. Endometriumin syöpäriskin on ilmoitettu suurentuvan pelkkää estrogeeniä käyttävillä 2–12-kertaiseksi verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeeniä. Riskin suureneminen riippuu hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski saattaa olla suurentunut ainakin 10 vuoden ajan.

Naisilla, joille ei ole tehty kohdunpoistoa, pelkkään estrogeenihoitoon liittyvää suurentunutta riskiä ehkäistään lisäämällä hoitoon progestiini jaksoittaisesti, vähintään 12 vrk ajaksi kuukautta/28 vrk jaksoa kohti, tai käyttämällä jatkuvaa estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa.

Hoitoon lisätyn progestiinin turvallisuutta endometriummille ei ole tutkittu Lenzetto-hoidon yhteydessä.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisten kuukausien aikana. Jos läpäisy- tai tiputteluvuotoa esiintyy hoidon jatkuessa tai hoidon lopettamisen jälkeen, syy on selvitettävä ja mahdollisesti otettava koepala endometriumista maligniteettien poissulkemiseksi.

Pelkkä estrogeenistimulaatio voi johtaa premaligneihin tai maligneihin muutoksiin residuaalisissa endometrioosifokuksissa. Siksi progestiinin lisäämistä estrogeenihoitoon on harkittava naisilla, joille on tehty kohdunpoisto endometrioosin takia, jos heillä tiedetään olevan residuaalista endometrioosia.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeeniä käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Estrogeeniä ja progestageeniä sisältävä yhdistelmähoito

- Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa (Women's Health Initiative (WHI))-tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1–4) vuoden käytön jälkeen.

Pelkkä estrogeenikorvaushoito

- WHI-tutkimuksessa ei havaittu rintasyöpäriskin suurentumista naisilla, joilta oli poistettu kohtu ja jotka saivat pelkkää estrogeenihoitoa. Havainnointitutkimuksissa on pääosin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnoosille, mutta riski on pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyyseistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonihoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rinnan tiiviyttä mammografiakuvissa, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaitsemista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, mm. WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samankaltainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Tromboemboliset laskimotapahtumat

- Hormonihoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemolian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemolian riski. Tällaisten tapahtumien riski on suurempi hormonihoidon ensimmäisen vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Tunnettu trombofilinen sairaus suurentaa laskimotromboemoliariskiä, jota hormonihoito saattaa suurentaa entisestään. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on näillä potilailla vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Laskimotromboemolian riskitekijöinä pidetään yleisesti mm. seuraavia: estrogeenien käyttö, iäkkyyys, suuret leikkaukset, pitkäaikainen liikkumattomuus, lihavuus (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta osuudesta laskimotromboemiaan ei ole päästy yksimielisyyteen.
Kuten kaikilla postoperatiivisilla potilailla, laskimotromboemolian estotoimenpiteitä on harkittava leikkauksen jälkeen. Jos elektiivistä leikkausta seuraa pitkäaikainen liikkumattomuus, suositellaan hormonihoiton keskeyttämistä 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.
- Jos naisella ei ole anamneesissa laskimotromboemiaa mutta lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, seulontaa voidaan tarjota sen jälkeen, kun sen rajoituksia on pohdittu huolellisesti (seulonnassa havaitaan vain osa trombofilisistä häiriöistä).
Lenzetto-valmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalla havaitaan trombofilinen häiriö, johon liittyy suvuittaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiiniin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).
- Jos nainen saa jo pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa, hormonihoiton hyöty-riskisuhdetta on punnittava huolellisesti.
- Jos potilaalle kehittyy laskimotromboemia hoidon aloittamisen jälkeen, hoito on keskeytettävä. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi, jos mahdollisia tromboemolian oireita ilmenee (esim. säären kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset eivät ole antaneet näyttöä suojasta sydäninfarktia vastaan sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenihoitoa.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

Suhteellinen sepelvaltimotaudin riski on estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoiton aikana lievästi suurentunut. Lähtötilanteen absoluuttinen sepelvaltimotaudin riski riippuu vahvasti iästä.

Estrogeeni-progestiinihoidosta johtuvien ylimääräisten sepelvaltimotautitapausten määrä on hyvin pieni terveillä, lähellä vaihdevuosisia olevilla naisilla, mutta suurenee iän myötä.

Pelkkä estrogeenihoito

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole havaittu sepelvaltimotaudin riskin suurentumista naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka käyttävät pelkkää estrogeeniä.

Aivoinfarkti

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenihoitoon liittyy enintään 1,5-kertainen aivoinfarktin riski. Suhteellinen riski ei muutu iän eikä vaihdevuosista kuluneen ajan myötä.

Lähtötilanteen aivohalvausriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen iästä, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonihoitoa saavilla naisilla suurenee iän myötä (ks. kohta 4.8).

Näköhäiriöt

Verkkokalvon verisuonitukoksia on ilmoitettu estrogeenia saavilla naisilla. Lääkitys on lopetettava heti tutkimusten ajaksi, jos potilaalle ilmaantuu äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetyks tai äkillinen proptoosi, diplopia tai migreeni. Jos tutkimuksissa todetaan papilledeema tai verkkokalvon verisuonimuutoksia, estrogeenihoito on lopetettava pysyvästi.

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Lisäksi ALAT-arvon nousua havaittiin myös naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita) ja jotka saivat hoitoa glekapreviirin/pibrentasviirin yhdistelmällä. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri. Ks. kohta 4.5.

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, joten potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten toimintahäiriö, on seurattava huolellisesti.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Naisia, joilla on entuudestaan hypertriglyseridemia, on seurattava tarkasti estrogeenihoitoon tai hormonikorvaushoidon aikana, koska haimatulehdukseen johtavaa voimakasta plasman triglyseridiarvojen nousua on ilmoitettu tällaisilla potilailla harvoin estrogeenihoitoon yhteydessä.

Estrogeenit lisäävät kilpirauhashormoneja sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa verenkierron kokonaiskilpirauhashormonipitoisuuden nousuun proteiiniin sitoutuneen jodin (PBI), T4-pitoisuuksien (pylväs- tai radioimmunoanalyysi) tai T3-pitoisuuksien (radioimmunoanalyysi) perusteella. T3-resiinin soluotto vähenee, mikä heijastaa TBG-pitoisuuden suurenemista. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitojaproteiinien, esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, mikä johtaa vastaavasti verenkierrossa olevien kortikosteroidien ja sukupuolisteroidien pitoisuuden suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-I-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuus voi suurentua.

Hormonihoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkin verran näyttöä on saatu mahdollisen dementian riskin suurenemisesta naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmähoitoon tai pelkän estrogeenihoitoon 65 ikävuoden jälkeen.

Aurinkovoiteen käyttö

Kun aurinkovoidetta käytetään noin tunnin kuluttua Lenzetto-valmisteen sumuttamisesta, estradiolin imeytymisen saattaa vähentyä 10 %. Kun aurinkovoidetta käytettiin noin tuntia ennen Lenzetto-valmisteen sumuttamista, tämän ei havaittu vaikuttavan imeytymiseen (ks. kohta 5.2).

Kohonnut ihon lämpötila

Ympäristön lämpötilan kohoamisen vaikutusta on tutkittu, ja Lenzetto-sumutteen imeytymisessä havaittiin noin 10 % ero. Tällä vaikutuksella ei ole todennäköisesti kliinistä merkitystä Lenzetto-

valmisteen päivittäisen annon kannalta (ks. kohta 5.2). Lenzetto-valmistetta on kuitenkin käytettävä varoen ääriämpötiloissa, kuten aurinkoa otettaessa tai saunassa.

Pediatriset potilaat

Estradiolin mahdollinen siirtyminen lapseen

Estradiolisumutetta voi siirtyä tahattomasti lapseen ihoalueelta, jolle valmistetta on sumutettu.

Markkinoilletulon jälkeen prepubertaalisilla tytöillä on ilmoitettu rintojen nuppuastetta ja rintojen suurentumista ja prepubertaalisilla pojilla ennen aikaista puberteettia, gynekomastiaa ja rintojen suurentumista tahattoman sekundaarisen estradiolisumutealtistuksen jälkeen. Useimmissa tapauksissa tila korjautui, kun estradiolialtistus loppui.

Potilaita on neuvottava seuraavasti:

- Muiden, etenkin lasten, ei saa antaa olla kosketuksissa altistuneeseen ihoalueeseen. Alue on peitettävä tarvittaessa vaatteilla. Jos lapsi on ollut kosketuksissa altistuneeseen ihoalueeseen, lapsen iho on pestävä vedellä ja saippualla mahdollisimman pian.
- Jos lapsi on saattanut altistua tahattomasti estradiolisumutteelle ja hänellä havaitaan oireita tai löydöksiä (rintojen kehitystä tai muita sukupuoliseen kehitykseen liittyviä muutoksia), on otettava yhteys lääkäriin.

Jos tahaton sekundaarinen Lenzetto-altistus on mahdollinen, lääkärin on tunnistettava lapsen poikkeavan sukupuolisen kehityksen syy. Jos odottamattoman rintojen kehityksen tai muutosten todetaan johtuvan tahattomasta Lenzetto-altistuksesta, lääkärin on neuvottava naista Lenzetto-valmisteen asianmukaisesta käytöstä ja käsittelystä lasten läheisyydessä. Lenzetto-hoidon lopettamista on harkittava, jos turvallisen käytön edellytykset eivät täyty.

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää 65,47 mg alkoholia (etanolia) per annos, joka vastaa 72,47 % w/v. Saattaa aiheuttaa polttelua vahingoittuneilla ihoalueilla.

Alkoholipohjaiset valmisteet ovat helposti syttyviä. Pidettävä erillään tulesta. Laitetta käytettäessä on vältettävä avotulta, palavaa tupakkaa ja joidenkin kuumentuvien laitteiden (esimerkiksi hiustenkuivaajan) käyttöä, kunnes sumute on kuivunut iholle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien metabolia saattaa lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti aineita, joiden tiedetään indusoivan lääkkeitä metaboloivia entsyymejä, erityisesti CYP450-entsyymejä, kuten antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) ja mikrobilääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutimi, nevirapiini, efavirensi).

Ritonaviirilla ja nelfinaviirilla, joiden tiedetään olevan voimakkaita estäjiä, on kuitenkin indusoivia vaikutuksia, jos niitä annetaan samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät (perinteiset) kasvirohdosvalmisteet saattavat indusoida estrogeenien (ja progestiinin) metaboliaa.

Kun estrogeenivalmiste annetaan ihon läpi, vältetään maksan ensikierron metabolia, ja siksi entsyymi-induktorit saattavat vaikuttaa ihon läpi annettavaan estrogeeni- (ja progestiini)hormonihoitoon vähemmän kuin suun kautta annettaviin hormoneihin.

Kliinisesti estrogeenin ja progestiinin metabolian lisääntyminen saattaa heikentää niiden tehoa ja aiheuttaa muutoksia vuotoprofiilissa.

Estrogeenilla toteutettavan hormonikorvaushoidon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kun estrogeeneja sisältäviä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita on käytetty samanaikaisesti lamotrigiinin kanssa, on todettu plasman lamotrigiinipitoisuuden merkitsevää pienenemistä lamotrigiinin glukuronidaation induktion vuoksi. Tämä voi heikentää kohtausten hallintaa. Vaikka

hormonikorvaushoidon ja lamotrigiinin mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, sama yhteisvaikutus on odotettavissa ja saattaa heikentää kohtausten hallintaa naisilla, jotka käyttävät molempia lääkevalmisteita.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri (ks. kohta 4.4).

Lenzetto-valmisteen yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lenzetto ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Lenzetto-hoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi.

Useimpien epidemiologisten tutkimusten tulokset eivät ole tähän mennessä osoittaneet, että raskauden aikana tapahtuneella tahattomalla estrogeenialistuksella olisi teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Imetys

Lenzetto ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Lenzetto-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

12 viikon pituisessa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa Lenzetto-tutkimuksessa 454 naisella, vaikuttavaa ainetta saavaan ryhmään satunnaistetuista naisista 80–90 % sai hoitoa vähintään 70 päivää ja lumeryhmään satunnaistetuista naisista 75–85 % sai hoitoa vähintään 70 päivää.

Haittatapahtumat on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja -yleisyydenluokittain: yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Taulukko 1: Ilmoitetut haittatapahtumat

Elinjärjestelmä (MedDRA 12.0)	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireyksi	
Psyykkiset häiriöt		Masentuneisuus Unettomuus	Ahdistuneisuus Libidon heikkeneminen Libidon voimistuminen
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	Migreeni

Elinjärjestelmä (MedDRA 12.0)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Silmät		Näköhäiriöt	Heikentynyt piilolinsien sietokyky
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus	
Sydän		Sydämentykytys	
Verisuonisto		Hypertensio	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu Pahoinvointi	Ripuli Dyspepsia	Vatsan turvotus Oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma Kutina	Erythema nodosum Nokkosihottuma Ihoärsytys	Hirsutismi Akne
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu	Lihasspasmit
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu Rintojen arkuus Verenvuoto kohdusta/emättimestä, myös tiputteluvuoto Metrorragia	Rintojen värimuutokset Eritevuoto rinnoista Kohdunkaulan polyyppi Endometriumin hyperplasia Munasarjakysta Vaginiitti	Dysmenorrea PMS-oireyhtymän kaltaiset oireet Rintojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus Kainalokipu	Väsytys
Tutkimukset	Painonnousu Painonlasku	Gammaglutamyyli transferaasiarvon kohoaminen Veren kolesterolipitoisuuden suureneminen	

Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu myös seuraavia haittatapahtumia:

Iho ja ihonalainen kudos

- Hiustenlähtö
- Maksaläiskät
- Ihon värimuutokset

Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on ilmoitettu jopa kaksinkertaistuneen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.
- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi – Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0

*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	26,6	1,8	20,8

*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Yhdysvaltain WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus /1 000 naista lumelääke ryhmässä /5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia /1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista /5 vuotta (95 % CI)
Pelkkä estrogeeni (konjugoitu hevosestrogeeni)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)* ²
Estrogeeni + progestiini (konjugoitu hevosestrogeeni + medroksiprogesteroniasetaatti)‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

*² WHI-tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin suurentuneen naisilla, joilta oli poistettu kohtu.

‡Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonihoitoa ennen tutkimusta, riskin suurenemista ei todettu ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana. 5 vuoden kuluttua riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.

Endometriumin syövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joiden kohtua ei ole poistettu

Endometriumin syövän riski on noin 5/1 000 naisilla, joilla on kohtu ja jotka eivät saa hormonihoitoa.

Naisille, joiden kohtua ei ole poistettu, ei suositella pelkkää estrogeenihoitoa, koska se suurentaa endometriumin syövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Epidemiologisissa tutkimuksissa endometriumin syövän riskin suureneminen vaihteli estrogeenihoitoon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisääminen estrogeenihoitoon vähintään 12 päiväksi jaksoa kohti voi estää riskin suurenemisen. MWS-tutkimuksessa viiden vuoden (sekventiaalinen tai jatkuva) yhdistelmähormonihoito ei suurentanut endometriumin syövän riskiä (riskisuhde 1,0 [0,8–1,2]).

Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin-progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Tromboembolisten laskimotapahtumien riski

Hormonihoitoon liittyy laskimotromboosin eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian suhteellisen riskin suureneminen 1,3–3-kertaiseksi. Tällaisten tapahtumien riski on suurimmillaan hormonihoitoon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

WHI-tutkimukset – Laskimotromboosin lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus /1 000 naista lumelääkeryhmässä /5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia /1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää
Pelkkä oraalinen estrogeenihoito³			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Oraalinen estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

³ Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu

Sepelvaltimotaudin riski

- Sepelvaltimotaudin riski on lievästi suurentunut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla yli 60-vuotiailla naisilla (ks. kohta 4.4).

Aivoinfarktin riski

- Pelkkä estrogeenihoito ja estrogeeni-progestiinihoito suurentaa aivoinfarktin suhteellista riskiä enintään 1,5-kertaiseksi. Aivoverenvuodon riski ei suurene hormonihoitoon aikana.
- Tämä suhteellinen riski ei ole iästä eikä hoidon kestosta riippuvainen. Lähtötilanteen riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonihoitoa saavilla naisilla suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

Yhdistetyt WHI-tutkimukset – Aivoinfarktin⁴ lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus /1 000 naista	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia /1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista /5 vuotta
-----------------------------	-----------------------------------	------------------------------	---

	lumelääke ryhmässä /5 vuotta		
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

⁴ Aivoinfarkteja ja aivoverenvuotoja ei eroteltu toisistaan.

Myös seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu estrogeeni- ja/tai progestiinihoidon yhteydessä: angioedeema, anafylaktistyyppiset/anafylaktiset reaktiot, glukoosi-intoleranssi, masennus, mielialahäiriöt, ärtyneisyys, korean paheneminen, epilepsian paheneminen, dementia (ks. kohta 4.4), astman paheneminen, kolestaattinen ikterus, sappirakkosairauden ilmaantuvuuden lisääntyminen, pankreatiitti, maksan hemangioomien suureneminen, kloasma tai melasma, jotka eivät välttämättä häviä lääkkeenkäytön loputtua; erythema multiforme, hemorrhaginen eruptio, hiustenlähtö, nivelkipu, galaktorrea, fibrokystiset rintamuutokset, kohdun myoomien suureneminen, kohdunkaulan eritteiden määrän muuttuminen, kohdunkaulan ektropiumin muutokset, emättimen kandidiaasi, (aiempi) hypokalsemia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Estrogeenivalmisteiden vaikutuksista, suurina suun kautta otettuina kerta-annoksina, ei ole ilmoitettu. Estrogeeniyliannostus saattaa aiheuttaa naisilla pahoinvointia ja oksentelua, rintojen arkuutta, huimausta, vatsakipua, uneliaisuutta/väsymystä ja tyhjennysvuotoa. Yliannostuksen hoitona Lenzetto-sumutteen käyttö lopetetaan ja asianmukaiset, oireenmukaiset toimet aloitetaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, estrogeenit, luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit, ATC-koodi: G03CA03

Lenzetto on systeeminen estrogeenikorvaushoito. Valmisteesta vapautuu estradiolia, joka on tärkein munasarjojen erittämä estrogeenihormoni. Vaikuttava aine, synteettinen 17β-estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen endogeeninen estradioli. Se korvaa menopaussiin liittyvää estrogeenituotannon vähenemistä ja lievittää vaihdevuosisoireita.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun Lenzetto-valmistetta annosteltiin iholle, keskimääräinen kuivumisaika oli 90 sekuntia (mediaani = 67 s).

Eri annoksilla toteutetussa tutkimuksessa postmenopausaaliset naiset saivat 14 päivän ajan yksi, kaksi tai kolme 90 mikrol Lenzetto-suihketta kyynärvarren sisäsyryljään. Seerumin estradiolipitoisuuksien vakaa tila näytettiin saavutettavan, kun Lenzetto-valmistetta oli käytetty päivittäin 7–8 päivän ajan.

Aamulla tapahtuneen annostelun jälkeen pitoisuudet veressä pysyivät suhteellisen vakaina ja terapeuttisella alueella annon jälkeisten 24 tunnin ajan. Huippupitoisuudet havaittiin klo 2:n ja 6:n välillä.

Kliinisessä tutkimuksessa postmenopausaaliset naiset saivat 12 viikon ajan yksi, kaksi tai kolme 90 mikrol Lenzetto-suihketta kyynärvarren sisäsyryjään. Veren estradiolipitoisuudet mitattiin viikolla 4, 8 ja 12. Estradiolialtistus suureni annoksen suurentuessa (vastaavasti yksi, kaksi ja kolme suihketta), mutta suureneminen oli hieman lievempää kuin suhteessa annokseen.

Estradiolin ja estronin farmakokineettisiä parametrejä yhtä, kahta ja kolmea 90 mikrol Lenzetto-suihketta käytettäessä tutkittiin tarkemmin kliinisessä tutkimuksessa. Parametrit on kuvattu taulukossa 2.

Taulukko 2. Farmakokineettiset parametrit päivänä 14 (ei korjattu lähtötilanteen suhteen)

Farmakokineettinen parametri ¹	Lenzetto-suihkeiden määrä vuorokaudessa		
	1 suihke (N = 24)	2 suihketta (N = 23)	3 suihketta (N = 24)
Estradioli (pg/ml)			
C _{max}	31,2	46,1	48,4
C _{min}	10,3	16,4	18,9
C _{avg}	17,8	28,2	29,5
Estroni (pg/ml)			
C _{max}	47,1	58,4	67,4
C _{min}	29,0	39,0	44,1
C _{avg}	35,5	48,7	54,8

¹ Kaikki arvot ovat geometrisiä keskiarvoja.

Toisessa farmakokinetiikan tutkimuksessa arvioitiin seerumin estradiolipitoisuuksia 20 postmenopausaalisella naisella, jotka saivat 18 päivän ajan kolme 90 mikrol Lenzetto-suihketta kyynärvarren sisäsyryjään. Tässä tutkimuksessa aurinkovoiteen käyttö yhtä tuntia ennen Lenzetto-sumutteen annostelua ei aiheuttanut merkitsevää eroa estradiolin imeytymiseen. Kun aurinkovoidetta käytettiin yhden tunnin kuluttua Lenzetto-sumutteen annostelusta, estradiolin imeytyminen väheni noin 10 % (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset viittaavat siihen, että estradiolin imeytyminen on samaa luokkaa annosteltaessa Lenzetto-valmistetta reiden iholle kuin annosteltaessa sitä kyynärvarren sisäsyryjään, mutta vähäisempää, kun valmistetta annostellaan vatsan iholle.

Estradiolin siirtyminen Lenzetto-hoidon aikana

Kliinisessä tutkimuksessa 20 postmenopausaaliselle naiselle annettiin kolme 90 mikrol suihketta estradiolitransdermaaliumutetta (1,53 mg/suihke) kyynärvarren sisäsyryjään kerran vuorokaudessa. Siirtymisriskiä arvioitiin pitämällä heidän kyynärvartaan miehen kyynärvarren sisäsyryjää vasten 5 minuutin ajan tunnin kuluttua hoidosta. Kliinisen tutkimuksen aikana ei havaittu merkitsevää estradiolin siirtymistä. Siirtymisestä tunnin sisällä ei ole tietoja (ks. kohta 4.4).

Kohonnut ihon lämpötila

Biologista hyötyosuutta koskevassa tutkimuksessa arvioitiin ympäristön lämpötilan kohoamisen vaikutusta 24 terveellä postmenopausaalisella naisella, jotka saivat valmistetta 2 suihketta kyynärvarteen. Tutkimuksessa imeytymisnopeus ja -prosentti olivat samaa luokkaa ympäristön kohonneen lämpötilan yhteydessä (35 °C 4 tunnin ajan) verrattuna huoneenlämmössä saatuihin tietoihin (erot olivat noin 10 %).

Ylipainoiset ja obeesit naiset

Lihavuuden vaikutusta imeytymiseen arvioitiin biologista hyötyosuutta koskevassa, kerta-annoksilla toteutetussa vertailututkimuksessa. Tutkimuksen tavoitteena oli vertailla Estradiol 1,53 mg/suihke (90 mikrol) -valmisteen imeytymisnopeutta ja -prosenttia obeeseilla ja normaalipainoisilla naisilla normaalissa lämpötilassa kahden kyynärvarteen annetun suihkeen jälkeen. Konjugoimattoman

estradiolin ja konjugoimattoman estronin lähtötilanteen suhteen korjattujen piste-estimaattien perusteella imeytymisprosentti ja -nopeus ovat noin 33–38 % ja 15–17 % pienemmät, ja imeytymishuipun mediaani havaitaan 12–14 tuntia aiemmin. Lähtötilanteen suhteen korjatun kokonaisestronin imeytymisprosentti on noin 7 % pienempi ja imeytymisnopeus noin 22 % suurempi obeeseilla postmenopausaalisilla naisilla. T_{max} -aika viivästyy noin 6 tuntia obeeseilla postmenopausaalisilla naisilla tämän analyysin kohdalla.

Jakautuminen

Estrogeenit ovat verenkierrossa valtaosin sitoutuneina sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) ja albumiiniin.

Biotransformaatio

Estradioli muuttuu reversiibelisti estroniksi, ja molemmat voivat muuttua estrioliksi, joka on merkittävin virtsan metaboliitti. Estrogeenit käyvät myös läpi enterohepaattisen kierron ja sulfaatti- ja glukuronidikonjugaation maksassa, ja niiden konjugaatit erittyvät sapen mukana ohutsuoleen, hydrolysoituvat suolistossa ja imeytyvät sen jälkeen takaisin. Postmenopausaalisilla naisilla merkitsevä osuus verenkierron estrogeeneistä on sulfaattikonjugaatteja, etenkin estronisulfaattia, joka toimii varastona verenkierrossa aktiivisempien estrogeenien muodostusta varten.

Eliminaatio

Estradioli, estroni ja estrioli erittyvät virtsaan glukuronidi- ja sulfaattikonjugaattien lisäksi. Seerumin estradioli-, estroni- ja estronisulfaattipitoisuudet palautuivat lähtötasolle yli viikon kuluttua hoidon päättymisestä, kun vakaa tila oli saavutettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä toksisuutta koskevista konventionaalisista tutkimuksista ei todettu muita riskejä niiden lisäksi, joita valmisteyhteenvedossa on jo käsitelty. Joillakin eläinlajeilla luonnollisten ja synteettisten estrogeenien jatkuva pitkäaikaiskäyttö lisää rintojen, kohdun, kohdunkaulan, emättimen, kivesten ja maksan karsinomia (ks. kohta 4.4).

Eläintutkimuksissa estradiolin tai estradiolivaleraatin on todettu aiheuttavan alkiokuolemia jo suhteellisen pienillä annoksilla sekä virtsa- ja sukuelinten epämuodostumia ja urossikiöiden feminisaatiota.

Valmiste sisältää oktisalaattia apuaineena ihopenetraation tehostamiseksi. Oktisalaattia on käytetty laajalti kaupallisissa ihovalmisteissa useiden vuosien ajan. Useiden muodollisten toksisuustutkimusten puuttumisesta huolimatta oktisalaatti tuskin aiheuttaa erityistä riskiä ihmisille, sillä oktisalaatin akuutti oraalinen toksisuus ja subkrooninen toksisuus iholle tai suun kautta tapahtuneen annon jälkeen ovat vähäiset. Fototoksisuus- ja fotokontaktiallergiakokeiden tulokset ihmisellä olivat negatiiviset. Myös bakteeri- ja kudosisäilykoejärjestelmillä tehtyjen mutageenisuus-, klastogeenisuus-, fotomutageenisuus- ja fotoklastogeenisuuskokeiden tulokset olivat negatiiviset.

Tehtyjen hormoniaktiivisuus- ja genotoksisuustutkimusten perusteella oktisalaatin vaikutus ihmisen lisääntymiseen tai karsinogeeniset vaikutukset ovat epätodennäköisiä. Tätä tukevat myös oktisalaatin rajallinen ihopenetraatio, valmisteen sisältämä suhteellisen pieni oktisalaattiannos (8,5 %) ja se, että ilmoituksia ei ole tehty huolimatta runsaasta käytöstä aurinkovoiteissa ja kosmetiikassa ihmisillä.

Ympäristöriskien arviointi

Ympäristöriskien arviointitutkimukset ovat osoittaneet, että vaikuttava aine estradiolihemihydraatti saattaa olla haitallinen vesiympäristölle, etenkin kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Oktisalaatti
Etanoli 96 %

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Käytettävä 56 päivän kuluessa ensimmäisestä käyttökerrasta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
Säilytä alle 25 °C.
Sisältää etanolia, joka on helposti syttyvää. Ei saa säilyttää lämmityslaitteiden, avotulen eikä muiden sytytyslähteiden läheisyydessä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Liuos on pakattu lasipulloon, jossa on annosaerosolipumppu. Pullo on muovikotelossa, jossa on kartiomainen aukko, joka säätelee annosaerosolisumutteen antoetäisyyttä, -kulmaa ja -aluetta.

Yksi säiliö sisältää 6,5 ml transdermaalisisumutetta ja on suunniteltu annostelevaan 56 suihketta valmistelun jälkeen.

Pakkauskoot:
Yksi muovisäiliö 6,5 ml (56 suihketta).
Kolme muovisäiliötä 3 x 6,5 ml (3 x 56 suihketta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Säiliö on hävitettävä 56 suihkeen annostelun jälkeen vaikka säiliössä olisi vielä liuosta jäljellä.
Suihkeiden määrä on merkittävä ulkopakkauksessa olevaan taulukkoon.
Loppuun käytettyihin säiliöihin jää lääkettä, joten niitä ei tule hävittää talousjätteen mukana.
Tyhjät säiliöt on palautettava apteekkiin hävitettäväksi.
Lääkevalmiste saattaa olla haitallinen ympäristölle. (Ks. kohta 5.3.)

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gedeon Richter Plc.
H-1103 Budapest
Gyömrői út 19-21.
Unkari

8. MYYNTILUPIEN NUMERO(T)

31925

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.01.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lenzetto 1,53 mg/sprayning, transdermal spray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En sprayning ger 90 mikroliter transdermal spray, lösning som innehåller 1,53 mg estradiol (motsvarande 1,58 mg estradiolhemihydrat).

Hjälpämne med känd effekt: varje sprayning innehåller 65,47 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Transdermal spray, lösning.

Lösningen är klar, färglös till ljus gul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonsubstitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus (till kvinnor med minst 6 månader sedan senaste menstruation eller avlägsnande av äggstockarna, med eller utan livmoder).

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Lenzetto administreras en gång dagligen, antingen som monoterapi eller som kontinuerlig sekventiell behandling (kombinerad med gestagen).

En aerosolspraydos administreras en gång dagligen på torr och frisk hud på underarmen som inledningsdos. Dosen kan ökas till två aerosolspraydoser dagligen på underarmen baserat på kliniskt svar. Dosökning ska baseras på svårighetsgraden av klimakteriesymtom och får ske tidigast efter 4 veckors kontinuerlig behandling med Lenzetto. Maximal daglig dos är 3 aerosolspraydoser (4,59 mg/dygn) på underarmen. Dosökning ska diskuteras med läkaren. Hos patienter som har svårt att applicera den ordinerade dosen på särskilda, icke-överlappande områden på samma underarm, kan Lenzetto också appliceras på områden på den andra underarmen eller på områden på insidan av låret.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Om klimakteriebesvären inte minskar efter en dosökning, ska dosen titreras tillbaka till den tidigare nivån.

Patienter ska bedömas regelbundet på ett kliniskt lämpligt sätt (t.ex. var tredje till var sjätte månad) för att avgöra om behandlingen fortfarande är nödvändig (se avsnitt 4.4).

När östrogen ordineras till en postmenopausal kvinna med livmoder, ska behandling med gestagener som är godkända för tillägg till östrogenbehandling inledas samtidigt för att minska risken för endometrie-cancer. Endast gestagener som är godkända för tillägg till östrogenbehandling får administreras.

Kvinnor med livmoder

Hos kvinnor med livmoder ska preparatet kombineras med gestagener som är godkända för tillägg till östrogenbehandling vid kontinuerlig sekventiell dosering. Östrogenet doseras kontinuerligt. Gestagenet läggs till sekventiellt under minst 12–14 dagar varje 28 dagars cykel.

Råd om hur behandlingen ska påbörjas ska ges för patienter som inte tidigare fått HRT och för patienter som byter från annan typ av HRT (cyklisk, sekventiell eller kontinuerlig kombinerad). Under perioden då östrogenet kombineras med gestagen kan en bortfallsblödning förekomma. En ny 28 dagars behandlingscykel inleds utan uppehåll.

Kvinnor utan livmoder

Tillägg av gestagen rekommenderas inte hos kvinnor utan livmoder, förutom om kvinnan har en tidigare endometriosisdiagnos.

Kvinnor med övervikt eller fetma

Det finns begränsade data som visar att Lenzettos absorberingshastighet och -grad kan vara lägre hos kvinnor med övervikt eller fetma. Dosen av Lenzetto kan behöva justeras under behandlingen. Dosändring ska diskuteras med läkaren.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Lenzetto i den pediatrika populationen.

Missad dos

Om patienten missar en dos, ska hon kompensera för den så snart hon kommer ihåg det och ta nästa dos vid vanlig tid. Om det nästan är dags för nästa dos ska hon hoppa över den missade dosen och ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om en eller flera doser har missats behövs en förberedande sprayning med locket på. En glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänksblödning.

Administreringssätt

Behållaren ska hållas upprätt under sprayningen. Innan en ny applikator används för första gången ska pumpen förberedas genom att spraya tre gången in i skyddslocket.

Den dagliga dosen är en aerosolspraydos på insidan av underarmen. Om två eller tre sprayningar föreskrivs som daglig dos, ska de appliceras på närliggande (icke-överlappande) 20 cm² områden på insidan av underarmen mellan armbågen och handleden. Hudområdena ska torka i cirka 2 minuter. Kvinnan ska täcka appliceringsstället med ett klädesplagg om en annan person kan komma i kontakt med hudområdet efter att sprayen torkat. Appliceringsstället får inte tvättas inom 60 minuter. Ingen annan person får röra vid appliceringsstället inom 60 minuter efter appliceringen.

Patienterna ska informeras om att barn inte ska komma i kontakt med det område på kroppen där estradiol spray har sprayats (se avsnitt 4.4). Om ett barn kommer i kontakt med området på armen där Lenzetto har sprayats, ska barnets hud tvättas med tvål och vatten så snart som möjligt.

Studier tyder på att jämfört med applicering på insidan av underarmen är absorberingen av estradiol liknande när Lenzetto appliceras på huden på låret men mindre när det appliceras på huden på buken.

Om produkten används enligt anvisningarna kommer varje sprayning att avge samma mängd av den aktiva substansen på huden, oavsett hur sprayningens form ser ut eller hur den landar på huden.

Förhöjd hudtemperatur

Effekten av ökad omgivningstemperatur på Lenzetto har studerats och inga kliniskt relevanta skillnader i absorberingsgraden har observerats. Lenzetto ska dock användas med försiktighet i extrema temperaturförhållanden, t.ex. vid solande eller bastubad.

Applicering av solkräm

Om solkräm appliceras cirka en timme efter Lenzetto, kan absorberingen av estradiol minska med 10 %. När solkräm applicerades ungefär en timme före Lenzetto observerades ingen effekt på absorptionen (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometrie cancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometrie hyperplasi
- Tidigare eller nuvarande venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila sjukdomar (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har återgått till det normala
- Porfyri
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausal symptom ska HRT endast påbörjas om symptomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria, till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller anpassade till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Kontroller, inklusive undersökning med lämplig avbildningsteknik såsom mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver övervakning

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Lenzetto:

- Myom (uterin fibroid) eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboemboliska sjukdomar (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus

- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas om en kontraindikation upptäcks, samt i följande situationer:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion
- Signifikant blodtryckshöjning
- Återkomst av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi och carcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie-cancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel, eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor, förebygger den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

För Lenzetto har endometriesäkerheten vid gestagentillägg inte studerats.

Genombrottsblödning och stänksblödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänksblödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i kvarvarande endometrioshärdar. Därför bör tillägg av gestagen övervägas vid östrogenbehandling av kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometriosis om det finns kvarvarande endometriosis.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

- Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen

- WHI-studien fann ingen ökad risk av bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-gestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer. HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder, vilket kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-studien, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk av utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk ytterligare. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar bl.a: användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.
Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av en utredning).
Lenzetto ska inte användas till patienter med trombofil sjukdom associerad med trombos hos familjemedlemmar eller om sjukdomen har en ökad svårighetsgrad (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av brister).
- Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.
- Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, ska preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade, kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT.

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Baslinjen för absolut risk för kranskärslsjukdom är starkt kopplat till ålder. Antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen är väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Behandling med enbart östrogen

I randomiserade kontrollerade studier har man inte sett någon ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

Behandling med kombinerad östrogen-gestagen och med enbart östrogen, är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Synstörningar

Retinal vaskulär trombos har rapporterats hos kvinnor som tar östrogener. Behandlingen måste omedelbart avbrytas i väntan på undersökning om plötslig partiell eller fullständig synförlust, plötslig proptos, diplopi eller migrän uppkommer. Om undersökningen visar papillödem eller retinala vaskulära skador, ska östrogenbehandlingen avslutas permanent.

ALAT-förhöjning

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virus (HCV) med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fick några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tog dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtomen av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) eller T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras inte. Koncentrationer av andra plasmaproteiner (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin) kan öka.

Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.

Applicering av solkräm

Om solkräm appliceras cirka en timme efter Lenzetto, kan absorberingen av estradiol minska med 10 %. När solkräm applicerades cirka en timme före Lenzetto, observerades ingen effekt på absorberingen (se avsnitt 5.2).

Förhöjd hudtemperatur

Effekten av ökad omgivningstemperatur har studerats och en cirka 10 % skillnad i absorberingen av Lenzetto observerades. Effekten förväntas inte vara kliniskt relevant för daglig administrering av Lenzetto (se avsnitt 5.2). Lenzetto ska dock användas med försiktighet i extrema temperaturförhållanden, t.ex. vid solande eller bastubad.

Pediatrik population

Potentiell överföring av estradiol till barn

Estradiol spray kan oavsiktligt överföras till barn från det hudområde där den har sprayats.

Efter godkännandet för försäljning har rapporter förekommit om knoppande bröst och bröstknutor hos prepubertala flickor, för tidig pubertet, gynekomasti och bröstknutor hos prepubertala pojkar, efter oavsiktlig sekundär exponering för estradiol spray. I de flesta fall gick tillståndet tillbaka efter avbruten exponering för estradiol.

Patienterna ska instrueras att:

- inte låta andra personer, i synnerhet inte barn, komma i kontakt med det exponerade hudområdet och att om det behövs bära kläder som täcker appliceringsstället. Vid kontakt ska barnets hud tvättas med tvål och vatten så snart som möjligt.
- söka läkare om ett barn som oavsiktligt kan ha exponerats för estradiol spray uppvisar tecken och symtom på detta (bröstutveckling eller andra förändringar relaterade till könsmognad).

Vid eventuell oavsiktlig sekundär exponering för Lenzetto ska läkaren identifiera orsaken till avvikande könsmognad hos barnet. Om oväntad bröstutveckling eller -förändringar anses vara orsakade av oavsiktlig exponering för Lenzetto, ska läkaren ge kvinnan råd om korrekt användning och hantering av Lenzetto i närheten av barn. Avslutande av behandlingen med Lenzetto ska övervägas om kraven för säker användning inte kan uppfyllas.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller 65,47 mg alkohol (etanol) i varje dos vilket motsvarar 72,74 % w/v. Det kan orsaka en brännande känsla på skadad hud.

Alkoholbaserade produkter är brandfarliga. Undvik eld, lågor, tända cigaretter eller användning av vissa varma apparater (t.ex. hårtorkar) vid användning av sprayen och tills den torkat på huden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytochrom P450-enzym. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. (Traditionella) växtbaserade läkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener (och gestagener).

Vid transdermal tillförsel undviks första-passage effekt i levern och därför kan transdermalt tillfört östrogen (och gestagen) antas påverkas i mindre utsträckning av andra enzyminducerande substanser än oralt administrerade hormoner.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Effekten av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel innehållande östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationerna av lamotrigin vid samtidig administrering, på grund av induktion av glukuronidering av lamotrigin. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonsubstitutionsbehandling och lamotrigin inte har studerats, förväntas det att en liknande interaktion existerar, vilket kan leda till minskad anfallskontroll bland kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fick några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tog dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

Inga interaktionsstudier har genomförts med Lenzetto.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Lenzetto är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Lenzetto, ska behandlingen avbrytas omgående.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Lenzetto är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts för Lenzetto.

4.8 Biverkningar

I en 12 veckors randomiserad, placebokontrollerad studie med Lenzetto hos 454 kvinnor, fick 80–90 % av kvinnorna som randomiserades att få aktiv substans och 75–85 % av kvinnorna som randomiserades till att få placebobehandling, behandling i minst 70 dagar.

Biverkningarna presenteras enligt organsystem och frekvens enligt MedDRA-konventionen om frekvens: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabell 1: Rapporterade biverkningar

Organsystem (MedDRA 12.0)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktion	
Psykiska störningar		Deprimerat tillstånd Sömlöshet	Ångest Minskad libido Ökad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Migrän
Ögon		Synstörningar	Kontaktlinsintolerans
Öron och balansorgan		Svindel	
Hjärtat		Hjärtklappning	
Blodkärl		Hypertension	

Organsystem (MedDRA 12.0)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Magtarmkanalen	Buksmärta Illamående	Diarré Dyspepsi	Uppblåsthet Kräkning
Hud och subkutan vävnad	Utslag Klåda	Erythema nodosum Nässelutslag Hudirritation	Hirsutism Akne
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	Muskelspasmer
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstsmärta Ömma bröst Blödning från livmodern/slidan, inklusive stänklödning Metrorragi	Missfärgning av bröstet Utsöndring från bröstet Livmoderhalspolyp Endometriehyperplasi Cysta i äggstockarna, Vaginit	Dysmenorré PMS-liknande syndrom Bröstförstoring
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem Smärta i armhålor	Trötthet
Undersökningar	Viktökning Viktminskning	Ökad gamma-glutamyltransferas Förhöjt blodkolesterol	

Dessutom har följande biverkningar rapporterats efter introduktionen på marknaden:

Hud och subkutan vävnad

- Håravfall
- Kloasma
- Missfärgning av huden

Risk för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingens längd (se avsnitt 4.4).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och från den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan:

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier - Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50-54 år)*	Risikkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
HRT med enbart östrogen			

50	13,3	1,2	2,7
Kombination östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0
*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²). Obs: Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50-59 år)*	Risikkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8
*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²). Obs: Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

WHI-studier i USA – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern/5 år	Risikkvot och 95 % CI	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT/5 år (95 % CI)
Enbart östrogen (konjugerat ekvint östrogen)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)* ²
Östrogen + gestagen (konjugerat ekvint östrogen + medroxi-progesteronacetat)[‡]			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
* ² WHI-studien på kvinnor utan livmoder som inte visade en ökad risk för bröstcancer. [‡] När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen ökad risk under de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.			

Risken för endometrie-cancer

Postmenopausal kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie-cancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie-cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra diagnostiserade fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie-cancer (Relativ Risk på 1,0 [0,8–1,2]).

Äggstockscancer

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen äggstockscancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för äggstockscancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2 000 kvinnor diagnosticeras med äggstockscancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Risken av en sådan händelse är som störst under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI-studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern/5 år	Risikkvot och 95 % CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart oralt östrogen ³			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinerat oralt östrogen-gestagen			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

³Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för kranskärlssjukdom

- Risken för kranskärlssjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

- Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.
- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för stroke⁴ över 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern/5 år	Risikkvot och 95 % CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare/5 år
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

⁴Ingen differentiering gjordes mellan ischaemisk och haemorragisk stroke.

Följande ytterligare biverkningar har också rapporterats med östrogen- och/eller gestagenbehandling: angioödem, anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner, glukosintolerans, depression, humörstörningar, irritation, förvärrad korea, förvärrad epilepsi, demens (se avsnitt 4.4), förvärrad astma, kolestatisk ikterus, ökad förekomst av gallblåsesjukdom, pankreatit, förstörade leverhemangiomer, kloasma eller melasma som kan kvarstå när behandlingen avslutas, erythema multiforme, haemorragisk eruption, håravfall, ledvärk, galaktorré, fibrocystiska bröstförändringar, förstörade myom i livmodern, förändrad mängd utsöndring från livmoderhalsen, förändring i livmoderhalsens ektropion, kandidos i slidan, hypokalcemi (om tillståndet förekommer sedan tidigare).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga effekter har rapporterats efter akut intag av höga doser av preparat som innehåller östrogen. Överdoser av östrogen kan orsaka illamående och kräkningar, ömma bröst, yrsel, buksmärta och dåsighet/trötthet och bortfallsblödning hos kvinnor. Behandling av överdos består av avslutande av behandlingen med Lenzetto och insättande av lämplig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: könshormoner och modulatorer av genitala system, östrogener, naturliga och halvsyntetiska östrogener, ATC-kod: G03CA03

Lenzetto ger systemisk östrogenersättningsbehandling genom att frisätta estradiol, det huvudsakliga östrogenhormonet som utsöndras av äggstockarna. Den aktiva substansen, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När Lenzetto applicerades på huden var den genomsnittliga torktiden 90 sekunder (median = 67 sekunder).

I en flerdosstudie behandlades postmenopausala kvinnor i 14 dagar med en, två eller tre sprayningar på 90 mikroliter Lenzetto på insidan av underarmen. Serumkoncentrationerna av estradiol verkade uppnå steady state efter 7–8 dagar med applicering av Lenzetto.

Efter administrering på morgonen var blodhalterna relativt stabila och inom det terapeutiska området under hela 24 timmarsperioden efter administreringen. De högsta halterna registrerades mellan kl. 2 och 6.

I en klinisk studie behandlades postmenopausala kvinnor i 12 veckor med en, två eller tre sprayningar på 90 mikroliter Lenzetto på insidan av underarmen. Blodhalterna av estradiol mättes vid veckorna 4, 8 och 12. Exponeringen för estradiol ökade när dosen ökade (respektive en, två och tre sprayningar), men ökningen var något mindre än dosproportionell.

Farmakokinetiska parametrar för estradiol och östron efter en, två eller tre sprayningar på 90 mikroliter Lenzetto undersöktes ytterligare i en klinisk studie och beskrivs i tabell 2.

Tabell 2. Farmakokinetiska parametrar dag 14 (ej justerade för utgångsläget)

Farmakokinetisk parameter ¹	Antal dagliga Lenzetto-sprayningar		
	1 sprayning (N = 24)	2 sprayningar (N = 23)	3 sprayningar (N = 24)

Estradiol (pg/ml)			
C_{max}	31,2	46,1	48,4
C_{min}	10,3	16,4	18,9
C_{medel}	17,8	28,2	29,5
Östron (pg/ml)			
C_{max}	47,1	58,4	67,4
C_{min}	29,0	39,0	44,1
C_{medel}	35,5	48,7	54,8

¹ Alla värden anges som geometriska medelvärden.

En andra farmakokinetisk studie utvärderade estradiolkoncentrationer i serum hos 20 postmenopausala kvinnor som behandlades i 18 dagar med tre sprayningar på 90 mikroliter Lenzetto på insidan av underarmen. I denna studie ledde applicering av solkräm en timme före applicering av Lenzetto inte till signifikanta skillnader i absorberingen av Lenzetto. När solkräm applicerades en timme efter appliceringen av Lenzetto, minskade absorberingen av Lenzetto med cirka 10 % (se avsnitt 4.4).

Studier tyder på att jämfört med applicering på insidan av underarmen är absorptionen av estradiol liknande när Lenzetto appliceras på låret men mindre efter applicering på huden på buken.

Överföring av estradiol under administrering av Lenzetto

I en klinisk studie utvärderades överföringsrisken hos 20 postmenopausala kvinnor som behandlades med tre sprayningar på 90 mikroliter estradiol transdermal spray (1,53 mg/sprayning) på insidan av underarmen en gång dagligen genom att kvinnorna höll sin underarm mot insidan av en mans underarm i 5 minuter en timme efter behandlingen. Ingen signifikant överföring av estradiol observerades under den kliniska studien. Information om överföring inom en timme finns inte tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Förhöjd hudtemperatur

En biotillgänglighetsstudie utvärderade effekten av ökad omgivningstemperatur hos 24 friska postmenopausala kvinnor som fick 2 sprayningar på underarmen. I denna studie gav ökad omgivningstemperatur (35 °C i 4 timmar) liknande absorptions hastighet och -grad med skillnader på cirka 10 % jämfört med data erhållna vid rumstemperatur.

Kvinnor med övervikt och fetma

För utvärdering av inverkan av fetma på absorptionen genomfördes en jämförande biotillgänglighetsstudie med engångsdos. Studien genomfördes för att jämföra absorptions hastigheten och -graden av estradiol 1,53 mg/sprayning (90 mikroliter) hos kvinnor med fetma respektive normalvikt i normala temperaturförhållanden efter applicering av två sprayningar på underarmen. På basis av punktuppskattningar av okonjugerat estradiol och okonjugerat östron som korrigerats för utgångsvärdet är absorptionsgraden och -hastigheten 33–38 % respektive 15–17 % lägre medan den högsta medianabsorptionen ses 12–14 timmar tidigare. För totalt östron som korrigerats för utgångsvärdet är absorberingsgraden och -hastigheten cirka 7 % längre respektive 22 % högre hos postmenopausala kvinnor med fetma. För denna analyt fördröjs T_{max} med cirka 6 timmar hos postmenopausala kvinnor med fetma.

Distribution

Östrogener cirkulerar i blodet främst bundna till könshormonbindande globulin (SHBG) och albumin.

Metabolism

Estradiol konverteras reversibelt till östron, och båda kan konverteras till östriol som är den huvudsakliga urinmetaboliten. Östrogener genomgår också enterohepatisk recirkulation via sulfat- och glukuronidkonjugering i levern, och deras konjugat utsöndras med gallan i tunntarmen, hydrolyseras i tarmen och reabsorberas därefter. Hos postmenopausala kvinnor är en signifikant andel av de cirkulerande östrogenerna sulfatkonjugat, särskilt östronsulfat, vilket fungerar som en cirkulerande reservoar för bildandet av mer aktiva östrogener.

Eliminering

Estradiol, östron och östriol utsöndras i urinen tillsammans med glukuronid och sulfatkonjugat. Serumkoncentrationerna av estradiol, östron och östronsulfat återgick till utgångsnivån över en vecka efter avslutad behandling när steady state hade uppnåtts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier av allmän toxicitetsdata visar inga ytterligare risker utöver det som redan beskrivits i produktresumén. Kontinuerlig långtidsadministrering av naturliga och syntetiska östrogener hos vissa djurarter ökar förekomstfrekvensen av karcinom i bröstet, livmodern, livmoderhalsen, slidan, testiklar och levern (se avsnitt 4.4).

Djurstudier med estradiol eller estradiolvalerat har visat embryodödande effekter även vid relativt låga doser samt urogenitala missbildningar och feminisering av hanfoster.

Oktisalat ingår i formuleringen som hjälpämne för att öka upptaget genom huden. Oktisalat har använts i kommersiella hudprodukter i stor utsträckning i många år. Trots att det inte finns många formella toxicitetsstudier, är det osannolikt att oktisalat skulle utgöra någon särskild risk för människa, eftersom både akut toxicitet av oktisalat efter en oral dos och subkronisk toxicitet efter administrering oralt eller genom huden är låg. Tester för fototoxicitet och fotokontaktallergi hos människa var negativa. Också tester för mutagenicitet, klastogenicitet, fotomutagenicitet och fotoklastogenicitet med bakterie- och vävnadsodlingstestsystem var negativa.

Effekter av oktisalat på människans reproduktion eller karcinogena effekter är osannolika på basis av hormonaktivitets- och genotoxicitetsstudier men också med tanke på den begränsade hudpenetrationen av oktisalat, den relativt låga oktisalatsdosen i preparatet (8,5 %) och avsaknaden av rapporterade effekter från omfattande användning i solkrämer och kosmetika för människa.

Miljöriskbedömning

Studier som bedömt miljörisker har visat att den aktiva substansen estradiolhemihydrat kan utgöra en risk för vattenmiljöer, särskilt fiskar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Oktisalat
Etanol 96 %

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Använd inom 56 dagar efter första användningen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Förvaras vid högst 25 °C.
Innehåller etanol som är brandfarligt. Förvara inte i närheten av värmeapparater, öppen eld eller andra antändningskällor.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lösningen är förpackad i en glasflaska med en pump för aerosoldoser. Flaskan finns i ett plasthölje med en konformad öppning som reglerar administreringsavstånd, -vinkel och -ställe för sprayen i aerosoldoser.

En förpackning innehåller 6,5 ml transdermal spray och är konstruerad att avge 56 sprayningar efter förberedelse för användning.

Förpackningsstorlekar:

En plastbehållare 6,5 ml (56 sprayningar)

Tre plastbehållare 3 x 6,5 ml (3 x 56 sprayningar)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Efter att 56 sprayningar avgetts måste behållaren kasseras, även om den innehåller överbliven lösning. Antalet utförda sprayningar ska markeras i tabellen på kartongen.

Använda behållare får inte kasseras via hushållsavfall, eftersom det kommer finnas läkemedelsrester kvar i dem. Tomma behållare ska återlämnas till apoteket för destruktion.

Läkemedlet kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

H-1103 Budapest

Gyömrői út 19-21.

Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31925

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

19.10.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.01.2024