

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lenzetto 1,53 mg/razpršek, transdermalno pršilo, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Z vsakim razprškom nanese 90 mikrolitrov transdermalnega pršila, ki vsebuje 1,53 mg estradiola (kar ustreza 1,58 mg estradiola hemihidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En razpršek vsebuje 65,47 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalno pršilo, raztopina

Brezbarvna do blede rumena bistra raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) za odpravljanje simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah v pomenopavzi (pri ženskah z maternico ali brez nje, pri katerih je od zadnje menstruacije preteklo vsaj 6 mesecev, ali pri kirurško povzročeni menopavzi).

Izkušnje pri zdravljenju žensk, starejših od 65 let, so omejene.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Lenzetto se uporablja enkrat dnevno; bodisi kot monoterapija bodisi kot kontinuirano sekvenčno zdravljenje (kadar se ga kombinira s progestagenom).

Kot začetni odmerek se en razpršek s točno določenim odmerkom zdravilne učinkovine enkrat na dan nanese na suho in zdravo kožo podlakti. Odvisno od kliničnega odziva se odmerek lahko poveča na dva razprška s točno določenim odmerkom na dan na podlakti. Povečanje odmerka mora biti odvisno od izraženosti simptomov menopavze pri ženski in se ga lahko izvede šele po najmanj štirih tednih neprekinjenega zdravljenja z zdravilom Lenzetto. Največji dnevni odmerek znaša tri razprške s točno določenim odmerkom (4,59 mg/dan) na podlakti. O povečanju odmerka se je treba pogovoriti z zdravnikom. Bolnice, ki težko nanesejo predpisani odmerek na različna mesta iste podlakti, ki se med seboj ne smejo prekrivati, lahko zdravilo Lenzetto nanesejo na drugo podlaket ali na predele na notranji strani stegna.

Pri začetnem in nadaljevanju zdravljenja simptomov, povezanih s pomenopavzo, je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, zdravljenje pa je treba čimprej zaključiti (glejte tudi poglavje 4.4).

Če se stopnja izraženosti z menopavzo povezanih simptomov pri ženskah po povečanju odmerka ne zmanjša, je treba odmerek pri bolnici postopoma zmanjšati na predhodni odmerek.

Stanje pri bolnicah je treba ponovno ocenjevati v rednih časovnih presledkih, kot je to klinično primerno (npr. v 3 do 6-mesečnih časovnih presledkih), da se ugotovi, ali je zdravljenje še potrebno (glejte poglavje 4.4).

Če se estrogen predpiše ženski v pomenopavzi, ki še ima maternico, je treba začeti tudi z uporabo progestagena, odobrenega kot dodatek zdravljenju z estrogenom, da se zmanjša tveganje za to, da bi prišlo do rakavega obolenja endometrija. Uporabljajo se lahko le progestageni, ki so odobreni kot dodatek k zdravljenju z estrogenom.

Pri ženskah, ki imajo maternico

Pri ženskah z intaktno maternico je treba ob zdravlilu dodatno uporabljati še progestagen, ki je odobren kot dodatek zdravljenju z estrogenom v shemi neprekinjenega sekvenčnega odmerjanja: estrogen se uporablja neprekinjeno. V vsakem 28-dnevem ciklusu se vsaj 12 do 14 dni zapored dodatno uporablja še progestagen.

Bolnicam, ki tega zdravila še niso uporabljale in tistim, ki bodo spremenile HNZ (ciklično, sekvenčno ali kontinuirano kombinirano), je treba svetovati, kako zdravljenje začeti. V obdobju, v katerem se estrogen uporablja skupaj s progestagenom, lahko pride do odtegnitvene krvavitve. Nov 28-dnevni cikel zdravljenja se začne brez premora.

Pri ženskah brez maternice

Razen v primeru predhodno diagnosticirane endometrioze, dodatna uporaba progestagena pri ženskah brez maternice ni priporočljiva.

Ženske s prekomerno telesno maso in debele ženske

Na voljo je nekaj omejenih podatkov o tem, da je hitrost in obseg absorpcije zdravila Lenzetto pri ženskah s prekomerno telesno maso in pri debelih ženskah lahko zmanjšan/a. Med zdravljenjem bi lahko bila potrebna prilagoditev odmerka zdravila Lenzetto. O spreminjanju odmerka se je treba pogovoriti z zdravnikom.

Pediatrična populacija

Zdravilo Lenzetto ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Izpuščen odmerek

V primeru, da je bil odmerek izpuščen, mora bolnica pozabljeni odmerek nadomestiti čim prej in uporabiti naslednji odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, mora bolnica pozabljeni odmerek izpustiti in uporabiti naslednji odmerek ob običajnem času. Če bolnica izpusti enega ali več odmerkov, je potrebno pršilo ustrezno pripraviti za uporabo z enkratno razpršitvijo v pokrovček. Izpustitev odmerka lahko poveča verjetnost pojava vmesnih krvavitev in pojava kapljic krvi.

Način uporabe

Vsebnik je pri pršenju treba držati v pokončnem in navpičnem položaju. Pred prvo uporabo novega nastavka je treba pršilo ustrezno pripraviti za uporabo s trikratno razpršitvijo v pokrovček.

Dnevni odmerek je en razpršek s točno določenim odmerkom na notranji del podlakti. Če sta kot dnevni odmerek predpisana dva ali trije razprški, ki jih je treba nanesti, se jih nanese na sosednji, neprekrivajoči se (druga ob drugi), 20 cm² veliki površini na notranji strani roke med komolcem in zapestjem. Razpršek se približno 2 minuti pusti, da se posuši. Ženska naj mesto nanosa prekrije z oblačilom, če obstaja možnost, da pride druga oseba v stik s to površino po tem, ko se je pršilo posušilo. Mesta nanosa se še 60 minut ne sme umivati. V obdobju 60 minut po nanosu ni dovoljeno, da bi se druga oseba dotaknila mesta nanosa.

Treba je preprečiti, da bi otroci prišli v stik s površino roke, kamor je bilo napršeno zdravilo Lenzetto. Če otrok pride v stik z delom roke, kamor je bilo napršeno zdravilo, je treba otrokovo kožo čimprej umiti z milom in vodo.

Treba je preprečiti, da bi hišne živali lizale ali se dotaknila roke na mestu, kjer je bilo napršeno zdravilo Lenzetto. Male hišne živali so lahko še posebej občutljive na estrogen, ki ga vsebuje zdravilo Lenzetto. Če

vaša hišna žival kaže povečanja mlečnih žlez ali prsnih bradavic in/ali nabrekanje vulve, ali katerikoli drug znak bolezni, se posvetujte z veterinarjem.

Študije nakazujejo, da je v primerjavi z nanosom na notranjo površino podlakti absorpcija estradiola podobna kot, ko se zdravilo Lenzetto nanese na kožo stegna, po nanosu na kožo trebuha pa je manjša.

Če se zdravilo uporablja v skladu z navodili, bo vsak razpršek dostavil enako vsebnost zdravila, ne glede na različno obliko ali vzorec razprška na koži.

Zvišana temperatura kože

Raziskovali so vplive višje temperature okolice na uporabo zdravila Lenzetto, klinično pomembnih razlik v obsegu absorpcije zdravila Lenzetto pa niso ugotovili. Vendar pa je treba zdravilo Lenzetto pri ekstremnih temperaturnih razmerah, kot so sončenje ali savna, uporabljati previdno.

Uporaba sredstev za zaščito pred soncem

Če se sredstvo za zaščito pred soncem nanese približno eno uro po uporabi zdravila Lenzetto, se absorpcija estradiola lahko zmanjša za 10 %. Ko so približno eno uro pred uporabo zdravila Lenzetto nanесли zaščito pred soncem, niso opazili vpliva na absorpcijo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- obstoječi rak dojke, sum nanj ali anamneza o njem
- znani ali domnevni od estrogena odvisni maligni tumorji ali sum nanje (npr. rak endometrija)
- diagnostično nepojasnjena krvavitev iz spolovil
- nezdravljena hiperplazija endometrija
- predhodna ali obstoječa venska tromboembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija)
- znane tromboembolične motnje (npr. pomankanje proteina C, proteina S, ali antitrombina, glejte poglavje 4.4)
- aktivno ali nedavno tromboembolično obolenje arterij (npr. angina pectoris, miokardni infarkt)
- akutno obolenje jeter ali obolenje jeter v anamnezi, dokler se kazalci delovanja jeter ne vrnejo na normalne vrednosti
- porfirija

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov se HNZ lahko uporablja samo kadar ti simptomi negativno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba vsaj enkrat letno skrbno oceniti tveganja in koristi, HNZ pa se sme nadaljevati le dokler so koristi večje od tveganj.

Dokazov glede tveganj, povezanih s HNZ pri zdravljenju prezgodnje menopavze, je malo. Vendar pa bi zaradi nizke ravni absolutnega tveganja pri mlajših ženskah razmerje med koristmi in tveganji pri teh ženskah lahko bilo bolj ugodno kot pri starejših ženskah.

Zdravniški pregled/poznejše spremljanje

Pred začetkom zdravljenja s HNZ, oziroma pred njegovo ponovno uvedbo, je treba pridobiti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Pri kliničnem pregledu (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) je treba upoštevati anamnezo, kontraindikacije, posebna opozorila in previdnostne ukrepe za uporabo zdravila. Med zdravljenjem je priporočljivo izvajati preglede v rednih časovnih presledkih, njihovo pogostnost in naravo pa je treba prilagoditi posamezni ženski. Ženskam je treba svetovati, o kakšnih spremembah na dojkah morajo obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte 'Rakavo obolenje dojke' spodaj). Preiskave, vključno z ustreznimi slikanji, npr. mamografijo, je treba izvesti v skladu z veljavno prakso presejalnih pregledov, ki so prilagojeni kliničnim potrebam posamezne bolnice.

Stanja, pri katerih je potreben nadzor

V primeru prisotnosti kateregakoli od naslednjih bolezenskih stanj, ali pa v primeru, da so se taka stanja pojavila že v preteklosti, in/ali so se med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem poslabšala, je treba bolnico skrbno nadzorovati. Treba je upoštevati, da se med zdravljenjem z zdravilom Lenzetto ta bolezenska stanja lahko ponovijo ali poslabšajo, še zlasti:

- leiomiomi (fibromi v maternici) ali endometrioza
- dejavniki tveganja za pojav trombemboličnih motenj (glejte spodaj)
- dejavniki tveganja za pojav od estrogena odvisnih tumorjev, npr. rakavo obolenje dojke v prvem sorodstvenem kolenu
- hipertenzija
- bolezni jeter (npr. adenom jeter)
- sladkorna bolezen s prizadetostjo žil ali brez nje
- žolčni kamni (holelitiaza)
- migrena ali (hud) glavobol
- sistemski eritematozni lupus
- hiperplazija endometrija v anamnezi (glejte spodaj)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza.

Razlogi za takojšnjo opustitev zdravljenja

Z zdravljenjem je treba prenehati v primeru, da je prišlo do ugotovitve kontraindikacije in v naslednjih primerih:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter
- pomembno zvišanje krvnega tlaka
- nov začetek pojavljanja glavobola migrenskega tipa
- nosečnost.

Hiperplazija in rak endometrija

Če se estrogeni samostojno uporabljajo daljše časovno obdobje, je pri ženskah z intaktno maternico tveganje za pojav hiperplazije in raka endometrija povečano. Opisano povečanje tveganja za pojav raka endometrija, o katerem so poročali pri ženskah, ki so jemale samo estrogen, je od 2- do 12-krat večje kot pri ženskah, ki ne jemljejo estrogenov, kar je odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena (glejte poglavje 4.8). Po prenehanju zdravljenja lahko tveganje ostaja povečano še najmanj 10 let.

Ciklično dodajanje progestagena najmanj 12 dni na mesec v 28-dnevnom ciklusu, ali neprekinjeno kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje, pri nehisterektomiranih ženskah prepreči prekomerno tveganje, povezano z uporabo HNZ, ki vsebuje samo estrogen.

Vpliva dodajanja progestagenov na varnost endometrija pri zdravilu Lenzetto niso dokazovali.

V prvih mesecih zdravljenja lahko pride do pojava vmesnih krvavitev in pojava kapljic krvi. Če pride do pojava vmesnih krvavitev ali pojava kapljic krvi po določenem času zdravljenja, ali pa se te nadaljujejo še po prenehanju zdravljenja, je treba raziskati vzrok; tako preverjanje lahko vključuje tudi biopsijo endometrija, da bi izključili rakavo obolenje endometrija.

Neovirana stimulacija z estrogenom lahko privede do pojava predrakavih ali rakavih sprememb v preostalih rezidualnih žariščih endometrioze. Zato je treba pri ženskah, pri katerih je bila opravljena histerektomija zaradi endometrioze, razmisliti o tem, da bi nadomestnemu hormonskemu zdravljenju z estrogenom dodali progestagen, če je zanje znano, da imajo rezidualno endometrioza.

Rak dojke

Zbrani dokazi kažejo povečano tveganje za pojav raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestagensko ali samo estrogensko HNZ, kar je odvisno od trajanja HNZ.

Kombinirano estrogensko- progestagensko zdravljenje

- Rezultati randomiziranega, s placebom nadzorovanega preizkušanja Women's Health Initiative study (WHI) in metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij so enotne glede ugotovitve, da je tveganje za raka dojke pri ženskah, ki prejemajo kombinirano estrogensko-progestagensko HNZ, večje. To tveganje postane opazno po približno 3 (1-4) letih HNZ (glejte poglavje 4.8).

Samo estrogensko zdravljenje

- V kliničnem preizkušanju, znanem kot WHI, niso ugotovili nobenega povečanja tveganja za pojav rakavega obolenja dojke pri histerektomiranih ženskah, ki prejemajo samo estrogensko HNZ. V opazovalnih študijah so večinoma poročali o malo povečanem tveganju za diagnosticiranje raka dojke, ki je manjše od tveganja, ki so ga ugotovili pri uporabnicah kombiniranega estrogensko-progestagenskega HNZ (glejte poglavje 4.8).

Rezultati velike metaanalize so pokazali, da se po prekinitvi zdravljenja povečano tveganje sčasoma zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če se je ženska HNZ uporabljala več kot pet let, lahko tveganje obstaja še 10 let ali več. HNZ, še zlasti kombinirano zdravljenje z estrogenom in progesteronom, poveča gostoto na mamografskih posnetkih, kar lahko neugodno vpliva na radiološko odkrivanje raka dojke.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je bistveno redkejši od raka dojke. Epidemiološki podatki iz obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinacijo estrogenskega in progesteronskega HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju sčasoma počasi zmanjšuje.

Nekatere druge študije, vključno s preskušanjem WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranih HNZ lahko povezana s podobnim ali rahlo manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

Venska trombembolija

- HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim tveganjem za pojav venske trombembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Verjetnost za pojav takega dogodka je večja v prvem letu HNZ kot pa pozneje (glejte poglavje 4.8).
- Pri bolnicah z znano nagnjenostjo k nastajanju strdkov, je bilo prisotno večje tveganje za pojav VTE, HNZ pa lahko dodatno prispeva k temu tveganju. HNZ je zato pri teh bolnicah kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
- Med splošno priznane dejavnike tveganja za pojav VTE sodijo uporaba estrogenov, starost, večji kirurški poseg, dolgotrajna imobilizacija, debelost ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus (SLE) in rak. Ni enotnega mnenja o morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE.
- Kot pri vseh bolnikih po kirurškem posegu, je treba upoštevati profilaktične ukrepe za preprečitev VTE po kirurškem posegu. Če naj bi načrtovanemu kirurškemu posegu sledilo daljše obdobje imobilizacije, je priporočljivo 4 do 6 tednov pred posegom začasno prenehati z uporabo HNZ. Zdravljenja se ne sme znova začeti dokler se ženska ni sposobna ponovno povsem neovirano gibati.
- Pri ženskah, ki v svoji osebni anamnezi nimajo VTE, ampak je njihov sorodnik v prvem kolenu v mladosti imel trombozo, se lahko izvede presejalno preverjanje po temeljiti predstavitvi njegovih omejitev (pri presejalnem preverjanju se odkrije le del motenj, ki spremljajo nagnjenost k nastajanju strdkov).
- V primeru, da se ugotovi nagnjenost k nastajanju strdkov, ki ni povezana s trombozo pri družinskih članih, ali če je okvara 'zelo izrazita' (npr. primanjkljaj antitrombina, proteina S ali proteina C, ali kombinacija okvar), je HNZ kontraindicirano.
- Pri ženskah, pri katerih se že izvaja kronično zdravljenje z antikoagulanti, je treba skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji HNZ.
- Če do pojava VTE pride po začetku zdravljenja, je treba z uporabo zdravila prenehati. Bolnicam je treba povedati, naj se nemudoma posvetujejo s svojim zdravnikom, če opazijo možne simptome trombembolije (npr. boleče otekanje noge, nenadna bolečina v prsih, dispneja).

Koronarna bolezen srca (KBS)

Z randomiziranimi nadzorovanimi kliničnimi študijami niso dokazali, da so ženske z ali brez obstoječe KBS, ki so prejemale kombinirano estrogensko-progestagensko ali samo estrogensko HNZ, zaščitene pred miokardnim infarktom.

Kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje

Relativno tveganje za pojav KBS med uporabo kombiniranega estrogensko-progestagenskega HNZ je nekoliko povečano. Ker je izhodiščno absolutno tveganje za pojav KBS močno odvisno od starosti, je število dodatnih primerov KBS zaradi uporabe kombiniranega estrogensko-progestagenskega HNZ pri zdravih ženskah blizu menopavze zelo majhno, vendar pa se s starostjo povečuje.

Samo estrogensko zdravljenje

Podatki, pridobljeni v randomiziranih nadzorovanih preizkušanjih, ne nakazujejo povečanega tveganja za pojav KBS pri histerektomiranih ženskah, ki prejemajo samo estrogensko HNZ.

Ishemična možganska kap

Kombinirano estrogensko-progestagensko in samo estrogensko zdravljenje je povezano z do 1,5-krat povečanim tveganjem za pojav ishemične možganske kapi. Relativno tveganje se ne spreminja s starostjo ali časom, preteklim od menopavze. Ker pa je izhodiščno tveganje za pojav možganske kapi močno odvisno od starosti, se bo skupno tveganje za pojav možganske kapi pri ženskah, ki uporabljajo HNZ s starostjo povečevalo (glejte poglavje 4.8).

Motnje vida

Poročali so o trombozi žil v mrežnici pri ženskah, ki so prejemale estrogene. V primeru, da pride do nenadne delne ali popolne izgube vida ali nenadnega eksoftalmusa, dvojnega vida ali migrene, je treba takoj prenehati z zdravljenjem, dokler ni opravljen pregled. Če se pri pregledu odkrije edem papile ali poškodbe žil v mrežnici, je treba z uporabo estrogenov trajno prenehati.

ALT – zvišane vrednosti

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti značilno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Poleg tega so tudi pri bolnikih, ki so jih zdravili z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, opazili zvišane vrednosti ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir. Glejte poglavje 4.5.

Druga stanja

Estrogeni lahko povzročijo zadrževanje tekočine, zato je treba bolnice z motnjami delovanja srca ali ledvic skrbno spremljati.

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Ženske s predhodno prisotno hipertrigliceridemijo je treba med nadomeščanjem estrogena oziroma med nadomestnim hormonskim zdravljenjem skrbno spremljati, ker so pri tem obolenju ob zdravljenju z estrogenom poročali o redkih primerih velikega povečanja ravnih trigliceridov v plazmi, s posledičnim pankreatitisom.

Estrogeni povečujejo raven globulina, ki veže ščitnične hormone (TBG), kar privede do povečane skupne količine ščitničnih hormonov v obtoku, merjeno z jodom, vezanim na beljakovine (PBI), vrednost T4 (merjeno s kolono ali z radioimunskim preizkusom), oziroma vrednost T3 (z radioimunskim preizkusom). Vezava T3 na smolo je zmanjšana, kar kaže na zvišano raven TBG. Koncentraciji prostega T4 in T3 sta nespremenjeni. Vrednost drugih vezavnih beljakovin v serumu so lahko zvišane, npr. kortikoide vezoči

globulin (CBG) in spolne hormone vezoči globulin (SHBG), kar ima za posledico povečane ravni kortikosteroidov oziroma spolnih steroidov v obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov ostanejo nespremenjene. Koncentracije drugih beljakovin v plazmi so lahko povečane (substrat angiotenzinogena/renina, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).

Uporaba HNZ ne izboljša kognitivne funkcije. Obstaja nekaj dokazov o povečanem tveganju za verjeten pojav demence pri ženskah, ki z neprekinjeno uporabo kombiniranega HNZ ali z uporabo samega estrogena začnejo po 65. letu starosti.

Uporaba sredstev za zaščito pred soncem

Če se sredstvo za zaščito pred soncem nanese približno eno uro po uporabi zdravila Lenzetto, se absorpcija estradiola lahko zmanjša za 10 %. Če je bilo sredstvo za zaščito pred soncem uporabljeno eno uro pred uporabo zdravila Lenzetto, niso ugotovili nobenega vpliva na absorpcijo (glejte poglavje 5.2).

Zvišana temperatura kože

Raziskovali so vpliv višje temperature okolice, ugotovili pa so približno 10 % razliko pri absorpciji zdravila Lenzetto. Ni pričakovati, da bi pri vsakodnevni uporabi zdravila Lenzetto ta vpliv bil klinično pomemben (glejte poglavje 5.2). V ekstremnih temperaturnih razmerah, kot so sončenje ali savna, je treba zdravilo Lenzetto uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

V poročilih o zdravilu po njegovem prihodu na trg so ugotavljali, da je po nenamernem sekundarnem izpostavljanju zdravilu Lenzetto pri ženskah pred puberteto prihajalo do povečanja prsi in pojavljanja zatrdlin v njih, pri moških pred puberteto pa do prezgodnje pubertete in ginekomastije ter pojavljanja zatrdlin v dojkah. V večini primerov se je stanje normaliziralo po prenehanju izpostavljenosti zdravilu Lenzetto.

Zdravnik mora biti pozoren na možnost nenamernega sekundarnega izpostavljanja zdravilu Lenzetto. Zdravnik mora ugotoviti vzrok nenormalnega spolnega razvoja otroka. Če se ugotovi, da je nepričakovan razvoj dojk ali sprememb v njih posledica nenamerne izpostavljenosti zdravilu Lenzetto, mora zdravnik žensko poučiti o ustrezni uporabi in ravnanju z zdravilom Lenzetto, kadar se v bližini nahajajo otroci. Ženske si morajo mesto, kamor je bilo zdravilo Lenzetto nanese, pokriti z oblačili, če obstaja možnost, da bi neka druga oseba (predvsem otroci), lahko prišla v stik s tem mestom. V primeru, da ne bi bilo mogoče izpolniti pogojev za varno uporabo, bi bilo treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila Lenzetto.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje 65,47 mg alkohola (etanola) v enem odmerku, kar ustreza 72,74% m/v. Lahko povzroči pekoč občutek na poškodovani koži.

Tekočine na alkoholni osnovi so vnetljive. Shranjujte stran od ognja. Med nanašanjem razpršila na kožo se izogibajte stiku z odprtim plamenom, prižgano cigareto ali z nekaterimi napravami (npr. sušilcem za lase), dokler se razpršek na koži ne posuši.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnova estrogenov se lahko poveča ob sočasni uporabi učinkovin, za katere je znano, da inducirajo encime, ki presnavljajo zdravila, še zlasti encime citokroma P450, kot so antiepileptiki (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamezapin) in zdravila za zdravljenje okužb (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Čprav sta ritonavir in nelfinavir, znana kot močna zaviralca, pa med sočasno uporabo s steroidnimi hormoni delujeta nasprotno - indukcijsko. Zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko inducirajo presnavljanje estrogenov (in progestagenov).

S transdermalno uporabo se izognemo vplivu prvega prehoda preko jeter, s tem pa bi bil vpliv induktorjev encimov na transdermalno uporabljeno HNZ z estrogeni (in progestageni) morda lahko manj izražen kot pri peroralni uporabi hormonov.

Klinično lahko okrepljeno presnavljanje estrogenov in progestagenov zmanjša njihov učinek in vpliva na krvavitve iz maternice.

Farmakodinamične interakcije

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe s HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti bistveno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.4).

Študij medsebojnega delovanja pri zdravilu Lenzetto niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Lenzetto med nosečnostjo ni indicirana. Če med zdravljenjem z zdravilom Lenzetto ženska zanosi, je treba z zdravljenjem nemudoma prenehati.

Rezultati večine do sedaj izvedenih epidemioloških študij, ki so pomembne kar zadeva naključno izpostavljenost ploda estrogenom, ne nakazujejo teratogenih ali škodljivih fetotoksičnih vplivov.

Dojenje

Uporaba zdravila Lenzetto v obdobju dojenja ni indicirana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Lenzetto na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

V 12-tedenskem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem preizkušanju zdravila Lenzetto pri 454 ženskah, je pri 80 do 90 % žensk, ki so bile po naključnem razporedu razvrščene v skupino, ki je prejela zdravilo vsaj 70 dni, prav tako pa je vsaj 70 dni trajalo tudi zdravljenje pri 75 do 85 % žensk, ki so bile po naključnem razporedu razvrščene v skupino, ki je prejela placebo.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja po dogovoru o pogostnosti pojavljanja MedDRA: pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1000$).

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali

Organski sistem (MedDRA 12.0)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$)
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostna reakcija	
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje, nespečnost	anksioznost, zmanjšan libido, povečan libido
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	migrena
Očesne bolezni		motnje vida	neprenašanje kontaktnih leč
Ušesne bolezni vključno z motnjami		vertoglavica	

Organski sistem (MedDRA 12.0)	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1000 do <1/100)	Redki (≥1/10,000 do <1/1,000)
labirinta			
Srčne bolezni		palpitacije	
Žilne bolezni		hipertenzija	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, slabost	driska, dispepsija	napenjanje, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	kožni izpuščaji, pruritus	nodozni eritem, koprivnica, draženje kože	hirzutizem, akne
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	mišični krči
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v dojkah, občutljivost dojk, maternične/vaginalne krvavitve, vključno s pojavom kapljic krvi, metroragija	spremenjena barva dojk, izcedek iz dojk, polip materničnega vratu, hiperplazija endometrija, cista na jajčnikih, vaginitis	dismenoreja, sindrom, podoben predmenstrualnemu sindromu, povečanje prsi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edem, aksilarna bolečina	utrujenost
Preiskave	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase	povečana raven gama-glutamilttransferaze, zvišana raven holesterola v krvi	

V obdobju spremljanja zdravila po prihodu na trg so poleg tega poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni kože in podkožja

- alopecija
- kloazma
- spremenjena barva kože.

Tveganje za pojav raka dojke

- Poročali so o do 2-krat večjem tveganju za pojav raka dojke pri ženskah, pri katerih se več kot 5 let izvaja zdravljenje s kombiniranim o estrogensko-progestagenskim HNZ.
- Vsakršno povečano tveganje pri ženskah, ki se zdravijo samo z estrogenom, je manjše kot pri uporabnicah kombiniranega estrogen- progestagenskega zdravljenja.
- Stopnja tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).
- Predstavljene so ocene absolutnega tveganja, ki temeljijo na rezultatih najboljšeje randomiziranega, s placebom nadzorovanega preizkušanja (študija WHI) in največjemetaanalize prospektivnih epidemioloških študij .

Največja metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij– Ocenjeno dodatno tveganje za pojav raka dojke po 5 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1000 ne-uporabnic HNZ v obdobju 5 let (50-54 let) *	Razmerje tveganja	Dodatno št. primerov na 1000 uporabnic po 5 letih
Samo estrogensko HNZ			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinirano estrogen-progestagensko HNZ			
50	13,3	1,6	8,0

* Izhodiščne pogostnosti pojavljanja v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m²).

Opomba: Ker je temeljna pogostnost pojavljanja raka dojke po državah EU različna, se bo število dodatnih primerov raka dojke tudi sorazmerno spreminjalo.

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 10 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki niso nikoli uporabljale hormonskega nadomestnega zdravljenja v 10-letnem obdobju (50–59 let)*	Razmerje tveganja	Dodatno št. primerov na 1000 uporabnic HNZ po 10 letih
Samo estrogensko HNZ			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinirano estrogen-progestagensko HNZ			
50	26,6	1,8	20,8

*Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Opomba: Ker se osnovna pojavnost raka dojke po državah EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.

Študije WHI v ZDA – dodatno tveganje za pojav raka dojke po 5 letih uporabe

Starostno območje (leta)	Pogostnost pojavljanja na 1000 žensk v skupini, ki je prejela placebo v obdobju 5 let	Razmerje tveganja & 95 % IZ	Dodatno št. primerov na 1000 uporabnic HNZ v obdobju 5 let (95 % IZ)
samo estrogen (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* ²
estrogen –in progestagen (CEE+MPA)[‡]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*² Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki ni pokazala povečanega tveganja za pojav raka dojke.
[‡] Ko je bila analiza omejena na ženske, ki niso uporabljale HNZ pred študijo, v prvih 5 letih zdravljenja ni bilo očitnega povečanja tveganja: po 5 letih je bilo tveganje večje kot pri ženskah, ki HNZ niso uporabljale.
 CEE – konjugirani konjski estrogen
 MPA – medroksiprogesteron acetat

Tveganje za pojav raka endometrija

Ženske po menopavzi, ki maternico še imajo

Tveganje za pojav raka endometrija je približno 5 na vsakih 1000 žensk z maternico, ki ne uporabljajo HNZ. Pri ženskah, ki maternico še imajo, uporaba samo estrogenskega HNZ ni priporočljiva, saj povečuje tveganje za pojav raka endometrija (glejte poglavje 4.4).

Odvisno od trajanja uporabe samega estrogena in od njegovega odmerka, se je povečanje tveganja za pojav raka endometrija v epidemioloških študijah gibalo med 5 in 55 diagnosticiranih dodatnih primerov na vsakih 1000 žensk v starosti med 50 in 65 let.

Dodatek progestagena samo estrogenskemu zdravljenju v obdobju vsaj 12 dni na ciklus lahko prepreči to povečano tveganje. V študiji pri milijonu žensk (MWS) pet let trajajoča uporaba kombiniranega (sekvenčnega ali neprekinjenega) HNZ ni povečala tveganja za pojav raka endometrija (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Rak jajčnikov

Uporaba samo estrogenskega ali kombinacije estrogenskega in progestagenskega HNZ je povezana z rahlo zvečanim tveganjem za diagnosticiranje raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje 1,43, 95 % IZ 1,31–1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2.000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2.000.

Tveganje za pojav venske tromboembolije

HNZ je povezano z 1,3 - 3-krat povečanim relativnim tveganjem za razvoj venske tromboembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takega dogodka je bolj verjeten v prvem letu uporabe HNZ (glejte poglavje 4.4). Predstavljeni so rezultati študij WHI:

Študije WHI - Dodatno tveganje za pojav VTE v obdobju 5 let uporabe

Starostno območje (leta)	Pogostnost pojavljanja na 1000 žensk v skupini, ki je prejela placebo v obdobju 5 let	Razmerje tveganja in 95 % IZ	Dodatno št. primerov na 1000 uporabnic HNZ
Peroralno uporabljen samo estrogen ³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Peroralno uporabljena kombinacija estrogen-progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³ Študija pri ženskah brez maternice

Tveganje za koronarno bolezen srca

Tveganje za KBS je nekoliko večje pri ženskah, starejših od 60 let, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestagensko HNZ (glejte poglavje 4.4).

Nevarnost pojava ishemične kapi

- Samo estrogensko in kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje je povezano z do 1,5-krat povečanim relativnim tveganjem za pojav ishemične kapi. Tveganje za hemoragično možgansko kapi med uporabo HNZ ni povečano.
- To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe. Ker pa je izhodiščno tveganje zelo odvisno od starosti, se celotno tveganje za pojav možganske kapi pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo povečevalo, glejte poglavje 4.4.

Študije WHI skupno – Dodatno tveganje za pojav ishemične kapi⁴ v obdobju 5 let uporabe

Starostno območje (leta)	Pogostnost pojavljanja na 1000 žensk v skupini, ki je prejela placebo v obdobju 5 let s	Razmerje tveganja in 95 % IZ	Dodatno št. primerov na 1000 uporabnic HNZ v obdobju 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁴ Ni bila opravljena diferenciacija med ishemično in hemoragično možgansko kapjo.

Pri zdravljenju z estrogenom in/ali progesterinom so poročali tudi o naslednjih dodatnih neželenih učinkih: angioedem, anafilaktoidne/anafilaktične reakcije, motena toleranca za glukozo, duševna potrtost, motnje razpoloženja, razdražljivost, poslabšanje horeje, poslabšanje epilepsije, demenca (glejte poglavje 4.4), poslabšanje astme, holestatska zlatenica, povečana pogostnost pojavljanja obolenj žolčnika, pankreatitis, povečanje jetrnih hemangiomov, kloazma ali melazma, ki so lahko prisotni še po prenehanju uporabe zdravila; multiformni eritem, hemoragični izbruh, izguba las na glavi, artralgijske, galaktoreja, fibrocistične spremembe dojk, povečanje velikosti leiomiomov v maternici, spremembe v količini izločka materničnega vratu, spremembe na ektropiju materničnega vratu, vaginalna kandidoza, hipokalcemija (predobstoječe obolenje).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0) 8 2000 500, Faks: +386 (0) 8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Po akutnem zaužitju velikih odmerkov zdravil, ki so vsebovala estrogen, niso poročali o neželenih učinkih. Preveliki odmerki estrogena lahko pri ženskah povzročijo slabost in bruhanje, občutljivost dojk, vrtooglavo, bolečine v trebuhu, zaspanost/utrujenost in odtegnitveno krvavitev. Zdravljenje prevelikega odmerjanja se sestoji iz prenehanja uporabe zdravila Lenzetto, obenem z uvedbo ustreznega simptomatskega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil; estrogeni; naravni in polsintezni estrogeni, enokomponentna zdravila; estradiol, oznaka ATC: G03CA03.

Zdravilo Lenzetto omogoča sistemsko nadomeščanje hormona estrogena, s tem da se iz njega sprošča estradiol, ki je najpomembnejši estrogeni hormon, ki ga izločajo jajčniki. Zdravilna učinkovina, sintetični 17 β -estradiol, je kemijsko in biološko enak endogenemu estradiolu pri ljudeh. Nadomešča manjkajoči estrogen, ker se pri ženskah v menopavzi ta hormon tvori v manjših količinah, in blaži simptome menopavze.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ko je bilo zdravilo Lenzetto nanoseno na kožo, je povprečni čas sušenja znašal 90 sekund (mediana vrednost = 67 sekund).

V študiji, v kateri so se uporabljali večkratni odmerki, so se ženske po menopavzi 14 dni zdravile z enim, dvema ali tremi 90-mikrolitrskimi razprški zdravila Lenzetto, ki so bili nanoseni na notranjo stran podlakti. Koncentracije estradiola v serumu so dosegle raven dinamičnega ravnovesja po 7 do 8 dnevih uporabe zdravila Lenzetto.

Po jutranji uporabi so ravni v krvi ostale relativno stabilne in v območju zdravilnega delovanja v obdobju 24 ur po nanosu, pri čemer so najvišje ravni ugotavljali med 2. in 6. uro zjutraj.

V klinični študiji so ženske po menopavzi 12 tednov zdravile z enim, dvema ali tremi 90-mikrolitrskimi razprški zdravila Lenzetto na notranji strani podlakti, ravni estradiola v krvi pa so merili v 4., 8. in 12. tednu. Izpostavljenost estradiolu se je povečevala s povečevanjem odmerka (en, dva oziroma trije razprški), vendar pa povečevanje ni bilo čisto popolnoma sorazmerno z odmerkom.

Farmakokinetične parametre za estradiol in estron po enem, dveh ali treh 90-mikrolitrskih razprških zdravila Lenzetto so dodatno preučevali v klinični študiji in so opisani v Preglednici 2.

Preglednica 2. Farmakokinetični parametri na 14. dan (Brez prilagoditve na izhodišče)

Farmakokinetični parameter ¹	Število dnevni razprškov zdravila Lenzetto		
	1 razpršek (N = 24)	2 razprška (N = 23)	3 razprški (N = 24)
Estradiol (pg/ml)			
Največja koncentracija	31,2	46,1	48,4
Najmanjša koncentracija	10,3	16,4	18,9
Povprečna koncentracija	17,8	28,2	29,5
Estron (pg/ml)			
Največja koncentracija	47,1	58,4	67,4
Najmanjša koncentracija	29,0	39,0	44,1
Povprečna koncentracija	35,5	48,7	54,8

¹ Vse izražene vrednosti so geometrične sredine.

V drugi farmakokinetični študiji so ocenjevali koncentracije estradiola v serumu pri 20 ženskah po menopavzi, ki so se 18 dni zdravile s tremi 90-mikrolitrskimi razprški zdravila Lenzetto na notranji strani podlakti. V tej študiji uporaba sredstva za zaščito pred soncem eno uro pred nanosom zdravila Lenzetto ni povzročila pomembnejše razlike v absorpciji estradiola. Če je bilo sredstvo za zaščito pred soncem uporabljeno eno uro po nanosu zdravila Lenzetto, se je absorpcija estradiola zmanjšala za približno 10 % (glejte poglavje 4.4).

Študije nakazujejo, da je v primerjavi z nanosom na notranjo površino podlakti absorpcija estradiola podobna, kot ko se zdravilo Lenzetto nanese na kožo stegna, po nanosu na kožo trebuha pa je absorpcija manjša.

Prenos estradiola med uporabo zdravila Lenzetto

V kliničnem preizkušanju so pri 20 ženskah po menopavzi, ki so se zdravile s tremi 90-mikrolitrskimi razprški transdermalnega pršila z estradiolom (1,53 mg/razpršek) na notranjo stran svojih podlakti enkrat na dan, tveganje za prenos ocenjevali na ta način, da so se eno uro po nanosu zdravila s svojimi podlaktmi 5 minut dotikale notranje strani podlakti moškega. V klinični študiji niso ugotovili pomembnejšega prenosa estradiola. Podatkov glede prenosa, do katerega pride v eni uri, ni (glejte poglavje 4.4).

Zvišana temperatura kože

V študiji biološke uporabnosti so ocenjevali vpliv zvišane temperature okolice pri 24 zdravih ženskah po menopavzi z dvema razprškoma na podlaket. V tej študiji je zvišana temperatura okolice, ki je 4 ure znašala 35 °C, imela za posledico podobno hitrost in obseg absorpcije, s približno 10 % razlikami, v primerjavi s podatki, ki so bili pridobljeni pri sobni temperaturi.

Ženske s čezmerno telesno maso in debele ženske

Da bi ovrednotili vpliv debelosti na absorpcijo, je bila opravljena primerjalna študija biološke uporabnosti po nanosu enega samega odmerka. Študija je bila izvedena z namenom, da bi primerjali hitrost in obseg absorpcije estradiol 1,53 mg/razpršek (90-mikrolitrov) pri debelih ženskah in pri ženskah z normalno telesno maso v normalnih temperaturnih razmerah po uporabi dveh razprškov na podlakti. Na temelju točkovnih ocen ravni nekonjugiranega estradiola in nekonjugiranega estrona, prilagojeno izhodiščni vrednosti, sta obseg in hitrost absorpcije približno 33 do 38 % oziroma 15 do 17 % manjša, medtem ko so največjo mediano vrednost absorpcije ugotovili 12 do 14 ur prej. Kar zadeva na izhodiščno raven prilagojeno vrednost skupnega estrona, je pri debelih ženskah po menopavzi obseg absorpcije približno 7 % manjši, hitrost pa približno 22 % večja. Pri debelih ženskah po menopavzi do t_{maks} za to preiskovano snov pride približno 6 ur pozneje.

Porazdelitev

Estrogeni po krvi krožijo pretežno vezani na spolne hormone vezoči globulin (SHBG) in albumin.

Biotransformacija

Estradiol se reverzibilno pretvarja v estron, obe snovi pa se lahko pretvorita v estriol, ki je najpomembnejši presnovek v urinu. Estrogeni so poleg tega podvrženi enterohepatični recirkulaciji preko konjugacije s sulfatom in glukuronidom v jetrih, izločanju konjugatov z žolčem v črevesje, in hidrolizi v črevesju, čemur sledi ponovna absorpcija. Pri ženskah po menopavzi se znaten delež estrogenov v obtoku nahaja v obliki sulfatnih konjugatov, predvsem estron sulfata, ki služi kot v obtoku prisotna zaloga za tvorbo bolj aktivnih estrogenov.

Izločanje

Estradiol, estron in estriol se izločajo z urinom, skupaj z glukuronidnimi in sulfatnimi konjugati. Koncentracije estradiola, estrona in estron sulfata v serumu so se vrstile na izhodiščne vrednosti v več kot enem tednu po prenehanju zdravljenja, po tem, ko je bilo doseženo stanje dinamičnega ravnovesja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije za pridobitev podatkov o splošni toksičnosti niso pokazale nobenih dodatnih tveganj poleg tistih, ki so že navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Dolgotrajna neprekinjena uporaba naravnih in sintetičnih estrogenov pri nekaterih živalskih vrstah poveča pogostnost pojavljanja rakavih obolenj dojke, maternice, materničnega vratu, nožnice, testisov in jeter (glejte poglavje 4.4).

Študije z estradiolom ali estradiol valeratom na živalih so tudi pri relativno majhnih odmerkih pokazale vplive, ki pri zarodkih povzročijo smrt; deformiranost urogenitalnega trakta in feminizacijo moških zarodkov.

Oktisalat je med sestavine zdravila vključen kot pomožna snov, ki poveča prodiranje v kožo. Oktisalat se že nekaj let na široko uporablja v komercialnih zdravilih, ki se uporabljajo na koži. Kljub neobstoju številnih formalnih študij toksičnosti, je malo verjetno, da bi oktisalat predstavljal kakšno posebno nevarnost za ljudi, saj sta tako akutna peroralna toksičnost kot tudi subkronična toksičnost oktisalata po dermalni ali peroralni uporabi majhni. Rezultati preverjanj fototoksičnosti in foto-kontaktne alergije pri ljudeh so bili negativni. Poleg tega so bila preverjanja mutagenosti, klastogenosti, foto-mutagenosti in foto-klastogenosti z uporabo preizkusnih sistemov, ki so vključevali bakterijske in tkivne kulture, negativna.

Glede na rezultate opravljenih študij hormonske aktivnosti in genotoksičnosti in ob upoštevanju omejenega prodiranja oktisalata v kožo, relativno majhnega odmerka oktisalata v zdravilu (8,5 %), in ob tem, da pri zelo razširjeni uporabi v sredstvih za zaščito pred soncem in kozmetiki pri ljudeh niso poročali o nobenih neželenih učinkih, ni verjetno, da bi oktisalat vplival na razmnoževanje pri ljudeh oziroma deloval rakotvorno.

Študije za presojo tveganja za okolje so pokazale, da zdravilna učinkovina estradiol hemihidrat lahko predstavlja nevarnost za vodno okolje, še zlasti za ribe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- oktisalat
- 96-odstotni etanol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Porabite v 56 dneh po prvi uporabi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravila ne shranjujte v hladilniku niti ga ne zamrzujte.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebuje etanol, ki je vnetljiv. Zdravilo shranjujte stran od grelcev ali odprtega ognja in drugih virov vžiga.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Raztopina je pakirana v stekleni viali z vgrajeni črpalnim mehanizmom za zagotavljanje točno določenega odmerka. Sklop se nahaja v plastičnem ohišju s stožčasto zvonasto odprtino, ki omogoča nadzor oddaljenosti, kota, in mesta nanosa pršila s točno določenim odmerkom.

En vsebnik vsebuje 6,5 ml transdermalnega pršila in je načrtovan za nanos 56 razprškov, po tem, ko je pripravljen za uporabo.

Velikost pakiranja:

En plastični vsebnik 6,5 ml (56 razprškov)

Trije plastični vsebniki 3 x 6,5 ml (3 x 56 razprškov).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po nanosu 56 razprškov je potrebno vsebnik zavreči, četudi lahko v vsebniku ostane še nekaj raztopine. Število iztisnjenih razprškov je potrebno označiti v razpredelnico na škatli.

Ker se v uporabljenih vsebnikih nahajajo ostanki zdravila, se vsebnikov ne sme odlagati med gospodinjske odpadke. Prazne vsebnike je treba vrniti v lekarno na uničenje.

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. (Glejte poglavje 5.3)

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.

H-1103 Budimpešta

Gyömrői út 19-21.

Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02233/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 9. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 8. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 4. 2022