

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lenzetto 1,53 mg/spray transdermal spray, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver spray gir 90 mikroliter transdermal spray, oppløsning, som inneholder 1,53 mg østradiol (tilsvarende 1,58 mg østradiolhemihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt: hver spray inneholder 65,47 mg etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Transdermal spray, oppløsning.

Oppløsningen er klar, fargeløs til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hormonsubstitusjonsterapi (HRT) ved symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner (hos kvinner med minst 6 måneder siden siste menstruasjon eller kirurgisk menopause, med eller uten intakt uterus).

Det foreligger begrenset erfaring på behandling av kvinner over 65 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Lenzetto gis én gang daglig, enten som monoterapi eller som en kontinuerlig sekvensiell behandling (i kombinasjon med progestogen). En avmålt dose med spray gis én gang daglig på tørr og frisk hud på underarmen som en startdose. Dosen kan økes til to avmålte doser med spray daglig på underarmen basert på klinisk respons. Doseøkning bør baseres på graden av kvinnens menopausale symptomer, og bør skje først etter minst 4 uker med kontinuerlig behandling med Lenzetto. Maksimal daglig dose er 3 avmålte doser med spray (4,59 mg/dag) på underarmen. Doseøkning bør diskuteres med legen. For pasienter som har vanskeligheter med å applisere foreskrevet dose på avgrensede, ikke-overlappende områder på samme underarm, kan Lenzetto også appliseres på steder på den andre underarmen, eller på steder på innsiden av låret.

Ved oppstart av og fortsatt behandling av postmenopausale symptomer bør laveste effektive dose med kortest mulig varighet benyttes (se også pkt. 4.4).

Hvis graden av kvinnens menopausale symptomer ikke blir redusert etter en doseøkning, skal pasienten titreres tilbake til foregående dose.

Pasienter skal evalueres på nytt regelmessig etter klinisk behov (dvs. 3-måneders til 6-måneders intervaller) for å bestemme om behandling fremdeles er nødvendig (se pkt. 4.4).

Når østrogen forskrives til en postmenopausal kvinne med intakt uterus, skal et gestagen godkjent som tilleggsbehandling ved østrogensubstitusjon også påbegynnes for å redusere risikoen for endometrikreft. Bare gestagener som er godkjent som tillegg ved østrogenbehandling bør gis.

Hos kvinner med intakt uterus

Hos kvinner med intakt uterus skal produktet kombineres med et gestagen godkjent som tillegg ved østrogenbehandling i et kontinuerlig – sevensielt doseringsskjema: østrogenet doseres kontinuerlig. Gestagenet gis som tillegg i minst 12 til 14 dager i hver 28-dagers syklus, på en sekvensiell måte.

Råd om hvordan behandlingen startes skal gis til behandlingsnaive pasienter og pasienter som bytter fra andre HRT (sykliske, sekvensielle eller kontinuerlige kombinerte).

I perioden hvor østrogenet kombineres med gestagenet kan det forekomme en bortfallsblødning. En ny 28-dagers syklus påbegynnes uten opphold.

Hos kvinner uten uterus

Med mindre det foreligger en tidligere diagnose for endometriose anbefales ikke gestagentilskudd til kvinner uten uterus.

Overvekt og overvektige kvinner

Det finnes begrensede data som tyder på at hastighet og grad av absorpsjon av Lenzetto kan reduseres hos kvinner med overvekt og fedme. I løpet av behandlingen kan Lenzetto-dosen trenge justering. Dosemodifisering bør diskuteres med legen.

Pediatrik populasjon

Det er ingen relevant indikasjon for bruk av Lenzetto hos en pediatrik populasjon.

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, skal pasienten ta den glemte dosen med en gang hun husker det og ta neste dose til vanlig tid. Hvis det nesten er tid for neste dose, skal pasienten se bort fra den glemte dosen og ta neste dose til vanlig tid. Hvis en eller flere doser glemmes, må pumpen klargjøres ved å spraye en gang med hetten på. Å glemme en dose kan øke muligheten for gjennombruddsblødning og spotting.

Administrasjonsmåte

Sprayboksen skal holdes rett opp og vertikalt for spraying. Før en ny applikator brukes første gang, skal pumpen klargjøres ved å spraye tre ganger med hetten på.

Daglig dose er en avmålt spraydose applisert på innsiden av underarmen. Dersom foreskrevet daglig dose er to eller tre sprayer, skal disse påføres på nærliggende ikke-overlappende (side ved side) 20 cm² områder på innsiden av armen mellom albuen og vristen som lufttørkes i ca. 2 minutter.

Kvinner må dekke applikasjonsstedet med tøy hvis en annen person kan komme i kontakt med hudområdet etter at sprayen har tørket. Applikasjonsstedet må ikke vaskes på 60 minutter. Ikke la en annen person røre applikasjonsstedet i 60 minutter etter applikasjonen.

Pasienter skal informeres om at barn ikke bør komme i kontakt med området på kroppen hvor østradiolspray er sprayet (se pkt. 4.4). Hvis et barn kommer i kontakt med området på huden hvor Lenzetto ble sprayet, må barnets hud vaskes med såpe og vann så snart som mulig.

Studier tyder på at sammenlignet med påføring på innsiden av underarmen, er absorpsjonen av estradiol tilsvarende når Lenzetto appliseres på huden på låret, men er lavere ved applisering på huden på abdomen.

Hvis produktet brukes i henhold til instruksene, skal hver spray levere samme mengde av innholdsstoffene på huden, uavhengig av på hvilken måte man sprayer det på.

Forhøyet hudtemperatur

Effekten av Lenzetto med økt temperatur i omgivelsene er studert, og klinisk relevante forskjeller i absorpsjonsgrad av Lenzetto ble ikke observert. Lenzetto bør imidlertid brukes med forsiktighet ved ekstreme temperaturbetingelser, som f.eks. solbading eller sauna.

Påføring av solkrem

Når solkrem appliseres ca. en time etter Lenzetto, kan østradiolabsorpsjonen reduseres med ca. 10 %. Når solkrem ble applisert ca. en time før Lenzetto, hadde det ingen effekt på absorpsjonen (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriekreft)
- Genital blødning av ukjent årsak
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller nåværende venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Kjente trombofile lidelser (f.eks. protein C-, protein S-, eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4)
- Aktiv eller ny arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Akutt leversykdom, eller tidligere leversykdom, så lenge leverfunksjonstestene ikke har gått tilbake til normalt nivå
- Porfyri
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

HRT bør bare innledes som behandling av postmenopausale symptomer når symptomene har negativ effekt på livskvaliteten. I alle tilfeller må det foretas en grundig vurdering av nytte/risiko minst en gang i året, og behandlingen med HRT bør bare fortsette så lenge fordelene oppveier risikoen.

Dokumentasjon vedrørende risikoene forbundet med HRT ved behandling av prematur menopause er begrenset. På grunn av det lave nivået for absolutt risiko hos yngre kvinner, kan imidlertid nytte/risiko balansen være mer gunstig for disse kvinnene enn for eldre kvinner.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før innledning eller gjenopptagelse av behandling med HRT, bør en fullstendig personlig anamnese og familieanamnese tas opp. Omfanget av klinisk undersøkelse (inkludert bekken og bryst) følges av denne anamnesen og av kontraindikasjoner og forsiktighetsregler. Under behandlingen anbefales regelmessige kontroller som tilpasses hver enkelt kvinne med hensyn til frekvens og hva som bør undersøkes. Kvinner bør få råd angående hvilke endringer i brystene som skal rapporteres til lege eller sykepleier (se «Brystkreft» under). Undersøkelser, inkludert egnede bildediagnostiske metoder, for eksempel mammografi, bør utføres i henhold til gjeldende aksepterte screeningpraksis, tilpasset den enkeltes kliniske behov.

Tilstander som trenger oppfølging

Dersom noen av følgende tilstander er til stede, nylig har forekommet og/eller er blitt forverret under graviditet eller ved tidligere hormonbehandling, bør pasienten følges opp nøye. Det bør tas i betraktning at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Lenzetto, spesielt:

- Leiomyomer (uterine fibromyomer) eller endometriose.
- Risikofaktorer for tromboemboliske sykdommer (se under).
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. arvelig brystkreft i direkte nedadstigende linje.
- Hypertensjon.
- Leversykdom (f.eks. leveradenom).

- Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner.
- Gallestenesykdom.
- Migrene eller (alvorlig) hodepine.
- Systemisk lupus erythematosus.
- Tidligere endometriehyperplasi (se under).
- Epilepsi.
- Astma.
- Otosklerose.

Årsaker til umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen bør avsluttes dersom en kontraindikasjon oppdages, samt ved følgende situasjoner:

- Gulsott eller forverring av leverfunksjon
- Signifikant blodtrykksstigning
- Nye anfall av migrenelignende hodepine
- Graviditet

Endometriehyperplasi og karsinom

Hos kvinner med intakt uterus øker risikoen for endometriehyperplasi og karsinom når østrogen alene blir gitt over lengre perioder. Den rapporterte økningen i risiko for endometriekreft blant brukere av østrogen alene varierer fra 2 til 12 ganger større enn hos ikke-brukere, avhengig av behandlingens varighet og østrogen-dosen (se pkt. 4.8). Etter avsluttet behandling kan risikoen forbli forhøyet i minst 10 år.

Tillegg av et gestagen syklisk i minst 12 dager per måned/28-dagers syklus, eller kontinuerlig kombinert østrogen-gestagen-behandling hos ikke-hysterektomerte kvinner, forebygger den økte risikoen assosiert med HRT-behandling med østrogen alene.

Sikkerhet for endometriet ved tilleggsbehandling med gestagen er ikke studert for Lenzetto.

Gjennombruddsblødning og spotting kan forekomme i løpet av de første behandlingsmånedene. Dersom gjennombruddsblødning eller spotting oppstår etter en viss behandlingstid, eller vedvarer etter at behandlingen er avsluttet, bør årsaken undersøkes, noe som kan inkludere en endometriebiopsi for å utelukke malignitet i endometriet.

Østrogenstimulering alene kan føre til premaligne eller maligne endringer i gjenværende endometrioesev. Tilleggsbehandling med gestagener bør derfor vurderes ved østrogensubstitusjonsbehandling hos kvinner som har gjennomgått hysterektomi på grunn av endometriose, hvis det er kjent at de har residual endometriose.

Brystkreft

Samlede bevis viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som mottar kombinasjonsbehandling med østrogen og gestagen eller HRT med østrogen alene, avhengig av varigheten av HRT.

Kombinasjonsbehandling med østrogen-gestagen

- Den randomiserte, placebokontrollerte studien «The Women's Health Initiative Study» (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier stemmer overens med funn av økt risiko for brystkreft hos kvinner som får kombinert HRT-behandling med østrogen/gestagen. Denne økte risikoen viser seg etter omtrent 3 (1–4) år (se pkt. 4.8).

HRT med østrogen alene

- WHI-studien fant ingen økt risiko for brystkreft hos hysterektomerte kvinner som brukte HRT-behandling med østrogen alene. Observasjonsstudier har stort sett rapportert en liten økning i risiko for å få diagnostisert brystkreft, som er lavere enn det man finner hos brukere av østrogen-gestagenkombinasjonspreparater (se pkt. 4.8).

Resultater fra en stor metaanalyse viste at den forhøyede risikoen vil reduseres med tiden etter avsluttet behandling, og at tiden det vil ta å nå baseline avhenger av varigheten av tidligere HRT-bruk. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

HRT, spesielt behandling med kombinasjoner av østrogen-gestagen, øker tettheten på mammografiske bilder, noe som kan virke negativt ved radiologisk påvisning av brystkreft.

Ovarialkreft

Ovarialkreft er langt mer sjeldent enn brystkreft.

Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling med østrogen alene eller østrogen-progestogen i kombinasjon. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet.

Noen andre studier, inkludert WHI-studien, tyder på at bruk av kombinerte former for hormonsubstitusjonsbehandling kan være forbundet med lik eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboembolisme

- HRT er assosiert med en 1,3–3 ganger økt risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Det er mer sannsynlig at en slik hendelse vil inntreffe i løpet av det første året med HRT enn senere (se pkt. 4.8).
- Pasienter med kjent trombofili har en økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).
- Generelt kjente risikofaktorer for VTE omfatter bruk av østrogener, høyere alder, omfattende kirurgi, langvarig immobilitet, fedme (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartum periode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus vedrørende den mulige rollen åreknuter kan ha for VTE.
Som hos alle postoperative pasienter bør profylaktiske tiltak vurderes for å hindre VTE etter inngrepet. Dersom langvarig immobilisering vil etterfølge planlagt kirurgi anbefales det å seponere HRT midlertidig 4 til 6 uker i forveien. Behandlingen bør ikke gjeninnsettes før kvinnen er fullstendig mobilisert.
- Hos kvinner uten VTE i sin anamnese, men med førstegradsslekting med trombose i ung alder i anamnesen, kan screening tilbys etter nøye rådgivning vedrørende begrensninger (bare en andel av trombofile defekter identifiseres ved screening).
Hvis en trombofil defekt identifiseres og samsvarer med trombose hos familiemedlemmer, eller hvis defekten er "alvorlig" (f.eks. antitrombin-, protein S- eller protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter), er HRT kontraindisert.
- Kvinner som allerede får kronisk antikoagulasjonsbehandling, trenger en nøye vurdering av nytte/risiko ved bruk av HRT.
- Hvis VTE utvikles etter at behandlingen er startet, skal legemidlet seponeres. Pasienter skal bli fortalt at de skal kontakte legen sin umiddelbart, hvis de blir oppmerksomme på et potensielt tromboembolisk symptom (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselige smerter i brystet, pustebesvær).

Koronar arteriell sykdom (CAD)

Randomiserte, kontrollerte studier har ikke vist beskyttelse mot myokardinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende koronar arteriell sykdom, som fikk kombinert østrogen-gestagen eller HRT med østrogen alene.

Kombinertbehandling med østrogen-gestagen

Den relative risikoen for CAD er noe økt ved bruk av kombinert HRT med østrogen-gestagen. Siden absolutt risiko for CAD ved baseline er svært aldersavhengig, er antallet ekstra tilfeller av CAD som skyldes bruk av østrogen-gestagen svært lav hos friske kvinner nær menopause, men den vil øke med høyere alder.

Behandling med østrogen alene

Randomiserte, kontrollerte data har ikke funnet noen økt risiko for CAD hos hysterektomerte kvinner som får behandling med østrogen alene.

Iskemisk slag

Behandling med kombinert østrogen-gestagen og østrogen alene er forbundet med en opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen endres ikke med alder eller tid etter menopausen. Siden risikoen for slag ved baseline er sterkt aldersavhengig, vil imidlertid den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alder (se pkt. 4.8).

Visuelle forstyrrelser

Vaskulær trombose i retina er rapportert hos kvinner som får østrogener. Behandlingen skal avsluttes umiddelbart, og det skal avventes undersøkelse for å se om det er et plutselig partielt eller fullstendig synstap, eller en plutselig oppstått proptose, diplopi eller migrene. Hvis undersøkelse påviser papilleødem eller vaskulære lesjoner i retina, skal østrogen seponeres permanent.

Økning av ALAT

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, var forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som bruker legemidler som inneholder etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Hos kvinnelige pasienter som i tillegg behandles med glecaprevir/pibrentasvir, ble forhøyet ALAT sett etter samtidig administrering med legemidler som inneholder etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogener enn etinyløstradiol, som østradiol, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke får østrogener. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tar disse andre østrogenene, er forsiktighet likevel berettiget ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandling bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glecaprevir/pibrentasvir. Se pkt. 4.5.

Andre tilstander

Østrogener kan forårsake væskeretensjon. Pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon bør derfor observeres nøye.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet eller ervervet angioødem.

Kvinner med tidligere hypertriglyseridemi bør følges nøye under behandling med østrogensubstitusjon eller hormonsubstitusjon. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt som skyldes kraftig økning av triglyserider i plasma ved bruk av østrogenbehandling ved denne tilstanden.

Østrogener øker tyreoidabindende globulin (TBG) som fører til økt sirkulerende total tyreoidahormon, målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (ved kolonner eller ved radioimmunoassay) eller T3-nivåer (ved radioimmunoassay). Opptak av T3 resin reduseres, noe som reflekteres i økt TBG. Konsentrasjoner av fritt T4 og fritt T3 er uforandret. Andre bindingsproteiner kan være økt i serum, som kortikosteroidbindende globulin (CBG), kjønnshormonbindende globulin (SHBG), noe som fører til økte nivåer av henholdsvis sirkulerende kortikosteroider og kjønnssteroider. Konsentrasjoner av fritt eller biologisk aktivt hormon forblir uforandret. Andre plasmaproteiner kan bli forhøyet (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Bruk av HRT forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det foreligger indikasjoner på økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner, som starter kontinuerlig behandling med kombinert HRT eller HRT med østrogen alene etter fylte 65 år.

Påføring av solkrem

Når solkrem påføres omtrent én time etter Lenzetto, kan absorpsjonen av østradiol reduseres med 10 %. Når solkrem påføres omtrent én time før Lenzetto, er det ikke observert noen effekt på absorpsjonen (se pkt. 5.2).

Forhøyet hudtemperatur

Effekten av økt temperatur i omgivelsene er studert, og det ble funnet ca. 10 % forskjell i absorpsjon av Lenzetto. Denne effekten anses ikke å være klinisk relevant for daglig bruk av Lenzetto (se pkt. 5.2). Lenzetto bør imidlertid brukes med forsiktighet ved ekstreme temperaturbetingelser, som f.eks. solbading eller sauna.

Pediatrisk populasjon

Potensiell østradioloverføring på barn

Østradiolspray kan utilsiktet bli overført på barn fra hudområdet hvor sprayen ble sprayet.

Spirende bryst og brystvev hos prepubertale jenter, tidlig utviklet pubertet, gynekomasti og brystvev hos prepubertale gutter etter utilsiktet sekundæreksposering for østradiolspray er rapportert etter markedsføring. I de fleste tilfellene vil symptomene forsvinne når barnet ikke lenger er eksponert for østradiol.

Pasienter skal få beskjed om:

- å ikke la andre, spesielt barn, komme i kontakt med det eksponerte hudområdet og dekke til påføringsstedet med klær om nødvendig. Ved eventuell kontakt skal barnets hud vaskes med såpe og vann så snart som mulig.
- å kontakte lege ved tegn og symptomer (brystutvikling eller andre kjønnsforandringer) hos et barn som utilsiktet kan ha vært eksponert for østradiolspray.

I tilfeller av mulighet for utilsiktet sekundæreksposering for Lenzetto bør legen identifisere årsaken til unormal seksuell utvikling hos barnet. Hvis uventet utvikling av bryst eller endringer viser seg å være resultat av utilsiktet eksponering for Lenzetto, må legen konsultere kvinnen om riktig bruk og håndtering av Lenzetto når det er barn i nærheten. Det må vurderes å seponere Lenzetto hvis vilkårene for sikker bruk ikke kan oppfylles.

Hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder 65,47 mg alkohol (etanol) i hver doseenhed. Dette tilsvarer 72,74 % w/v. Legemidlet kan gi en brennende følelse på skadet hud.

Alkoholbaserte produkter er brennbare. Beskyttes mot ild. Unngå åpne flammer, tente sigaretter eller enkelte varme apparater (f.eks. hårføner) under påføring av spray på huden inntil sprayen har tørket.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolisering av østrogen kan økes ved samtidig bruk av legemidler som er kjent for å inducere legemiddel-metaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P450-enzymene, som antiepileptika (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antimikrobielle midler (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir og nelfinavir kan også, selv om de er kjent som kraftige hemmere, i motsetning vise induserende egenskaper når de brukes samtidig med steroidhormoner. Naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan indusere metabolismen til østrogen (og gestagener).

Ved transdermal tilførsel unngås effekten av førstepassasjemetabolismen i leveren. Transdermalt tilført østrogen (og gestagen) HRT kan derfor bli mindre påvirket av enzyminduserende preparater enn orale hormoner.

Klinisk sett kan en økt metabolisme av østrogener og gestagener føre til redusert effekt og endringer i vaginal blødningsprofil.

Effekt av HRT med østrogen på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogen, har vist seg å redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin signifikant ved samtidig administrasjon på grunn av induksjon av lamotrigin-glukuronidering. Dette kan medføre redusert anfallskontroll. Selv om den potensielle interaksjonen mellom hormonerstatningsterapi og lamotrigin ikke er undersøkt, er en lignende interaksjon forventet, noe som kan medføre redusert anfallskontroll hos kvinner som tar begge legemidlene samtidig.

Farmakodynamiske interaksjoner

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot HCV med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, var forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som bruker legemidler som inneholder etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogener enn etinyløstradiol, som østradiol, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke får østrogener. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tar disse andre østrogenene, er forsiktighet likevel berettiget ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandling bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført for Lenzetto.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Lenzetto er ikke indisert ved graviditet. Hvis graviditet oppstår under behandling med Lenzetto, skal behandlingen seponeres umiddelbart.

Resultater fra de fleste epidemiologiske studier som er relevante med hensyn på utilsiktet føtal eksponering for østrogener, indikerer ingen teratogene eller fosterskadelige effekter.

Amming

Lenzetto er ikke indisert ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av effekter av Lenzetto på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I en 12-ukers randomisert, placebokontrollert studie med Lenzetto hos 454 kvinner fikk 80–90 % som ble randomisert til legemiddel minst 70 dagers behandling, og 75–85 % som ble randomisert til placebo fikk minst 70 dagers behandling.

Bivirkninger er rangert etter organklasse og frekvens etter MedDRA frekvenskonvensjon:

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Tabell 1: Rapporterte bivirkninger

Organklasser (MedDRA 12.0)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitetsreaksjon	
Psykiatriske lidelser		Nedsatt stemningsleie,	Angst, redusert libido,

Organklasssystem (MedDRA 12.0)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
		insomni	økt libido
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, vertigo	Migrene
Øyesykdommer		Synsforstyrrelser	Intoleranse overfor kontaktlinser
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	
Karsykdommer		Hypertensjon	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter, kvalme	Diaré, dyspepsi	Oppblåsthet, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Utslett, kløe	Erythema nodosum, urtikaria, hudirritasjon,	Hirsutisme, akne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	Muskelspasmer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Smerter i brystene, ømhet i brystene, uterin/vaginal blødning inkludert spotting, metrorragi	Misfarging av brystene, utflod fra brystene, cervikale polypper, endometriehyperplasi, ovariecyste, vaginitt	Dysmenorré, premenstruell-lignende syndrom, brystforstørrelse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ødem, smerter i armhulen	Fatigue (utmattelse)
Undersøkelser	Vekt økt, Vekt redusert	Gamma-glutamyltransferase økt, kolesterol i blodet økt	

Fra overvåkning etter markedsføring er i tillegg følgende bivirkninger rapportert:

Hud- og underhudssykdommer

- Alopesi
- Kloasme
- Misfarging av huden

Brystkreftisiko

- Det er rapportert en opptil 2 ganger økt risiko for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som får kombinert østrogen-gestagen-behandling i mer enn 5 år.

- Den økte risikoen hos brukeresom får behandling med østrogen alene, er lavere enn den man ser hos brukere av østrogen-gestagenkombinasjonspreparater.
- Risikonivået er avhengig av behandlingsvarigheten (se pkt. 4.4).
- Absolutte risikoestimer basert på resultatene av den største, randomiserte, placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier følger.

Største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier – Estimert tilleggssisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 5-års periode (50–54 år)* ¹	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 5 år
HRT med østrogen alene			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinert østrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0
* ¹ Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m ²) Merk: Siden bakgrunnsinsidensen av brystkreft er ulik i ulike EU-land, vil antallet ekstra brystkrefttilfeller også endres proporsjonalt.			

Estimert tilleggssisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 10-årsperiode (50–59 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 10 år
Østrogen med HRT alene			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinert østrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8
* Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m ²). Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.			

US WHI-studiene – Tilleggssisiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Forekomst per 1000 kvinner i placebogruppen over 5 år	Relative risiko & 95 % KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT brukere over 5 år (95 % KI)
CEE østrogen alene			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* ²
CEE+MPA østrogen & gestagen[‡]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* ² WHI-studien hos kvinner uten uterus, som ikke viste noen økning i risiko for brystkreft. [‡] Da analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, var det ingen tydelig økt risiko i løpet av de 5 første årene med behandling: etter 5 år var risikoen høyere enn hos ikke-brukere. CEE – konjugert ekvint østrogen (conjugated equine estrogen) MPA – medroksyprogesteronacetat (medroxiprogesteron acetate)			

Risiko for endometriekreft

Postmenopausale kvinner med uterus

Risikoen for endometriekreft er omtrent 5 av 1000 kvinner som har uterus og ikke bruker HRT. Hos kvinner med uterus er bruk av HRT med østrogen alene ikke anbefalt, fordi det øker risikoen for endometriekreft (se pkt. 4.4).

Avhengig av behandlingsvarigheten med østrogen alene og østrogendosen, varierte den økte risikoen for endometriekreft i epidemiologiske studier fra 5 til 55 ekstra tilfeller diagnostisert per 1000 kvinner i alderen mellom 50 og 65 år.

Tillegg av et gestagen til behandling med østrogen alene i minst 12 dager per syklus, kan forebygge denne økte risikoen. I Million Women-studien ble det funnet at fem års bruk av kombinert HRT (sekvensiell eller kontinuerlig) ikke økte risikoen for endometriekreft (RR på 1,0 (0,8–1,2)).

Ovarialkreft

Bruk av østrogen monoterapi eller kombinert østrogen-gestagen hormonsubstitusjonsbehandling har vært assosiert med lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4). En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling sammenliknet med kvinner som aldri har brukt hormonell substitusjonsbehandling (RR 1,43, 95 % CI 1,31-1,56). Blant kvinner i alderen 50–54 år som bruker hormonell substitusjonsbehandling over en 5 års-periode, vil omtrent i 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50–54 år som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5-års periode.

Risiko for venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med en 1,3-3 ganger økt relativ risiko for å utvikle venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av en slik hendelse er mer sannsynlig i det første året med HRT-behandling (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studien er presentert:

WHI-studiene – Tilleggsrisiko for VTE i løpet av 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Forekomst per 1000 kvinner i placebogruppen over en periode på 5 år	Relativ risiko og 95 % KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT brukere
Oral østrogen alene³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Oral kombinert østrogen-gestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³ Studie av kvinner uten uterus

Risiko for koronar arteriell sykdom

- Risikoen for koronar arteriell sykdom er noe forhøyet hos brukere av kombinert HRT med østrogen-gestagen i aldersgruppen over 60 år (se pkt. 4.4).

Risiko for iskemisk slag

- Bruken av østrogen alene og østrogen + gestagen-behandling er forbundet med en opptil 1,5 ganger økning i relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemoragisk slag økes ikke ved bruk av HRT.
- Denne relative risikoen avhenger ikke av alder eller varigheten av bruk, men siden risiko ved behandlingsstart avhenger sterkt av alder, vil den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alder (se pkt. 4.4).

WHI-studiene kombinert – Tilleggsrisiko for iskemisk slag⁴ i løpet av 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Forekomst per 1000 kvinner i placebogruppen over 5 år	Relativ risiko og 95 % KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT brukere over 5 år
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁴ Ingen differensiering ble gjort mellom iskemisk og hemoragisk slag.

Følgende bivirkninger er i tillegg rapportert med østrogen- og/eller gestagen-behandling: angioødem, anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner, glukoseintoleranse, mental depresjon, forstyrrelser i sinnsstemning, irritabilitet, forverring av chorea, forverring av epilepsi, demens (se pkt. 4.4), forverring av astma, kolestatisk gulsott, økt forekomst av galleblæresykdom, pankreatitt, forstørrelse av hepatisk hemangiom, kloasme eller melasme, som kan vedvare når legemidlet seponeres, erythema multiforme, hemoragisk erupsjon, tap av hodehår, artralgi, galaktoré, fibrocystiske brystforandringer, økt størrelse av uterin leiomyomat, endret mengde av cervikal sekresjon, endring i cervikal ektropion, vaginal candida, hypokalsemi (preeksisterende tilstand).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke meldt om effekter etter akutt inntak av store doser med legemidler som inneholder østrogen. Overdose med østrogen kan forårsake kvalme og brekninger, ømhet i brystene, svimmelhet, smerter i abdomen, tretthet/fatigue (utmattelse) og seponeringsblødning kan forekomme hos kvinner. Behandling av overdose består i seponering av Lenzetto og relevant symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og modulatorer av genitalsystemet, østrogener, naturlige og halvsyntetiske østrogener, usammensatte preparater, østrogener, ATC-kode: G03C A03.

Lenzetto gir systemisk østrogensubstitusjonsterapi ved frigjøring av østradiol, det viktigste østrogenhormonet som utskilles fra ovariene. Virkestoffet, syntetisk 17β-østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med endogent humant østradiol. Det substituerer for tap av østrogenproduksjon hos postmenopausale kvinner, og letter menopausale symptomer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper**Absorpsjon**

Når Lenzetto appliseres på huden er gjennomsnittlig tørketid 90 sekunder (median=67 sekunder). I en flerdosestudie ble postmenopausale kvinner behandlet i 14 dager med én, to eller tre sprayer med 90 mikroliter Lenzetto på innsiden av underarmen. Serumkonsentrasjoner av østradiol syntes å nå steady-state etter 7–8 dager med applikasjoner med Lenzetto. Etter morgenadiministrering, forblir blodnivåene relativt stabile og innenfor terapeutiske grenser gjennom 24 timers-perioden etter administrering, med toppnivåer mellom kl. 02 og 06 om morgenen.

I en klinisk studie ble postmenopausale kvinner behandlet i 12 uker med én, to eller tre sprayer med 90 mikroliter Lenzetto på innsiden av underarmen og blodnivåene av østradiol ble målt etter uke 4, 8 og

12. Østradiolseksponeeringen økte med økende dose (henholdsvis én, to eller tre sprayer), men var litt lavere enn doseproporsjonal.

Farmakokinetiske parametre for østradiol og østron etter én, to eller tre sprayer med 90 mikroliter Lenzetto ble ytterligere undersøkt i en klinisk studie og er beskrevet i tabell 2.

Tabell 2. Farmakokinetiske parametre dag 14 (ikke justert for baseline)

PK Parameter ¹	Antall daglige sprayer med Lenzetto		
	1 spray (n=24)	2 sprayer (n=23)	3 sprayer (n=24)
Østradiol (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
Østron (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 Alle verdier er geometriske gjennomsnitt.

En annen farmakokinetisk studie bestemte østradiolkonsentrasjoner hos 20 postmenopausale kvinner som var behandlet i 18 dager med tre sprayer med 90 mikroliter Lenzetto på innsiden av underarmen. I denne studien ga påføring av solkrem én time før påføring av Lenzetto ingen signifikant forskjell i absorpsjon av østradiol. Når solkrem ble påført én time etter påføring av Lenzetto, var det ca. 10 % reduksjon i absorpsjonen av østradiol (se pkt. 4.4).

Studier tyder på at sammenlignet med påføring på innsiden av underarmen, er absorpsjonen av østradiol tilsvarende når Lenzetto påføres huden på låret, men er lavere ved påføring på huden på abdomen.

Overføring av østradiol ved administrering av Lenzetto

I en klinisk studie ble 20 postmenopausale kvinner vurdert for overføringsrisiko etter at de ble behandlet med tre sprayer med 90 mikroliter østradiol transdermal spray (1,53 mg/spray) på innsiden av underarmen én gang daglig, ved å holde underarmen sin mot innsiden av underarmen hos en mann i 5 minutter én time etter behandling. I løpet av den kliniske studien ble det ikke sett noen signifikant overføring av østradiol. Informasjon om overføring innen én time er ikke tilgjengelig (se pkt. 4.4).

Forhøyet hudtemperatur

En biotilgjengelighetsstudie vurderte effekten av økt temperatur i omgivelsene hos 24 friske postmenopausale kvinner med 2 sprayer på underarmen. I denne studien med økt temperatur i omgivelsene på 35 °C i 4 timer ble det vist tilsvarende hastighet og grad av absorpsjon med en forskjell på ca. 10 % sammenlignet med data innhentet ved romtemperatur.

Overvekt og kvinner med fedme

For å evaluere betydningen av overvekt på absorpsjon, ble det utført en komparativ biotilgjengelighetsstudie med enkeltdoser. Studien ble utført for å sammenligne grad og hastighet av absorpsjon av 1,53 mg/spray (90 mikroliter) østradiol hos kvinner med overvekt og normal vekt ved normale temperaturforhold etter applisering av to sprayer på underarmen. Basert på punkttestimatene ved baseline korrigert for ukonjugert østradiol og ukonjugert østron, er grad og hastighet av absorpsjon ca. 33–38 % og 15–17 % lavere, mens median topp for absorpsjonen observeres 12 til 14 timer tidligere. For total østron, som er korrigert for baseline, er graden og hastigheten av absorpsjonen henholdsvis ca. 7 % lavere og ca. 22 % høyere hos overvektige postmenopausale kvinner. t_{max} er utsatt med ca. 6 timer hos overvektige postmenopausale kvinner i denne analysen.

Distribusjon

Østrogen sirkulerer i blodet for det meste bundet til kjønnshormonbindende globulin (SHBG) og albumin.

Biotransformasjon

Østradiol konverteres reversibelt til østron, og begge kan konverteres til østriol, som er hovedmetabolitten i urin. Østrogen gjennomgår også enterohepatisk resirkulasjon via sulfat og glukuronidkonjugering i leveren, gallesekresjon av konjugater inn i tarmene og hydrolyse i tarmen etterfulgt av reabsorpsjon. Hos postmenopausale kvinner finnes en signifikant del av sirkulerende østrogen som sulfatkonjugater, spesielt østronsulfat, som tjener som sirkulerende reservoar for dannelsen av mer aktivt østrogen.

Eliminasjon

Østradiol, østron og østriol utskilles i urinen sammen med glukuronider og sulfatkonjugater. Serumkonsentrasjoner av østradiol, østron og østronsulfat gikk tilbake til baselinenivå på mer enn én uke etter avsluttet behandling etter at steady-state var nådd.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier av generell toksisitet indikerer ingen ytterligere tilleggsrisiko til det som allerede gjenspeiles i preparatomtalen. Langvarig kontinuerlig administrering av naturlige og syntetiske østrogen i visse dyrearter øker frekvensen av karsinomer i bryst, uterus, cervix, vagina, testis og lever (se pkt. 4.4).

Dyrestudier med østradiol eller østradiolvalerat har vist embryoletale effekter selv ved relativt lave doser, misdannelser av urogenitalia og femininisering av hannfoster.

Oktisalat er inkludert i formuleringen som hjelpestoff for å øke penetrasjonen gjennom huden. Oktisalat er omfattende brukt i kommersielle hudprodukter i mange år. Til tross for fravær av mange formelle toksisitetsstudier, er det usannsynlig at oktisalat representerer noen spesiell risiko for mennesker, siden både den akutte orale toksisiteten for oktisalat og den subkroniske toksisiteten etter dermal og oral administrasjonsmåte er lav. Tester for fototoksitet og foto-kontaktallergi hos menneske er negative. Videre er tester for mutagenitet, klastogenitet, foto-mutagenitet og foto-klastogenitet, ved bruk av testsystemer med bakterie- og vevskultur negative.

En effekt av oktisalat på reproduksjon hos mennesker eller karsinogene effekter er usannsynlige basert på hormonaktiviteten, gentoksiske studier, den begrensede dermale penetrasjonen av oktisalat, den relativt lille dosen av oktisalat i produktet (8,5 %) og at det ikke er rapportert noen effekter fra den omfattende bruken humant i solkremer og kosmetikk.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Studier for evaluering av miljørisiko har vist at virkestoffet østradiolhemihydrat kan utgjøre en risiko for vandige miljøer, spesielt for fisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Oktisalat
Etanol 96 %

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Må brukes innen 56 dager etter første gangs åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevares ved høyst 25 °C

Inneholder etanol som er brennbart. Skal ikke oppbevares i nærheten av varmekilder, åpne flammer eller andre antennelseskilder.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oppløsningen er pakket i en glassbeholder utstyrt med en målepumpe. Enheten er innelukket i en plastbeholder med en konisk klokkeformet åpning som kontrollerer distansen, vinkelen og området for applisering av den avmålte spraydosen.

Én beholder er fylt med 6,5 ml transdermal spray, oppløsning, og er designet for å gi 56 sprayer etter klargjøring.

Pakningsstørrelser:

Én plastbeholder 6,5 ml (56 sprayer)

Tre plastbeholdere 3 x 6,5 ml (3 x 56 sprayer)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Etter 56 spraydoser, skal beholderen kasseres selv om det skulle være gjenværende oppløsning i den. Antall brukte spraydoser markeres i tabellen på esken.

Siden det vil være rester igjen i de oppbrukte beholderne, skal de ikke kastes i husholdningsavfallet. Tomme beholdere skal returneres til apoteket for destruksjon.

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9878

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. august 2015
Dato for siste fornyelse: 25. juni 2020

10. OPPDATERINGSDATO

10.01.2024