

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).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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 kirurgisk menopaus, 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 (då den kombineras med en gestagen).

En avdelad spraydos administreras en gång dagligen på torr och frisk hud på underarmen som inledningsdos. Dosen kan ökas till två avdelade spraydoser dagligen på underarmen baserat på kliniskt svar. Dosökning ska baseras på graden av klimakteriesymtom och får ske tidigast efter 4 veckors kontinuerlig behandling med Lenzetto. Maximal daglig dos är 3 avdelade spraydoser (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 postmenopausal symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

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

Patienter ska bedömas på nytt regelbundet med kliniskt lämpliga intervall (t.ex. 3–6 månader) 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 utan uppehåll medan gestagenet läggs till sekventiellt under minst 12–14 dagar varje 28 dagars cykel.

Anvisa hur behandlingen ska påbörjas 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 en 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 pediatriiska 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 och vertikalt 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 avdelad spraydos 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.

Låt inte barn komma i kontakt med området på armen där Lenzetto har sprayats. Om ett barn kommer i kontakt med området på armen där Lenzetto har sprayats, tvätta barnets hud med tvål och vatten så snart som möjligt.

Låt inte husdjur slicka eller röra armen där Lenzetto har sprayats. Små husdjur kan vara speciellt känsliga för östrogenet i Lenzetto. Kontakta en veterinär om ditt husdjur uppvisar förstoring av bröstet/bröstvårtorna eller svullnad av de yttre könsorganen eller andra tecken på sjukdom.

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 innehållsämnet 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. endometriecancer);
- Odiagnostiserad genital blödning;
- Obehandlad endometriehyperplasi;
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli);
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. protein C, protein S, eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4);
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt);
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats;
- Porfyri;
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen 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 av behandling

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 och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

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:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)

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

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi och carcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer 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 även 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, minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

För Lenzetto har endometriesäkerheten vid gestagentillägg inte studerats.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning 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 eventuella kvarvarande endometrioshårdar. Därför bör tillägg av gestagen övervägas vid östrogenbehandling av kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios om det finns kvarvarande endometrios.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-gestagen i kombination eller som behandlats med enbart östrogen, som beror på behandlingens längd.

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

- En randomiserad, placebokontrollerad studie, the Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen kombinerat, som blir påtaglig efter ungefär 3 (1-4) år (se även 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. Observationella studier har oftast rapporterat en liten ökning av risken för att få diagnosen bröstcancer som är lägre än hos kvinnor som kombinationsbehandlats med östrogen-gestagen (se även 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. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer 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-prövningen, 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. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar 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). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'ökad svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.
- 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).

Kranskärslssjukdom

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

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

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

Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslssjukdom 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.

Andra tillstånd

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

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 dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

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.

Alkoholbaserade preparat är brandfarliga

Undvik eld, lågor och rökning tills sprayen har torkat.

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

Knoppande bröst och brösttillväxt hos prepubertala flickor, tidig pubertet och gynekomasti och brösttillväxt hos prepubertala pojkar efter oavsiktlig sekundär exponering för Lenzetto har rapporterats efter introduktionen på marknaden. I de flesta fallen gick tillståndet över när exponeringen för Lenzetto avlägsnades.

Läkaren bör informeras om möjligheten för eventuell oavsiktlig sekundär exponering för Lenzetto. Läkaren ska identifiera orsaken till avvikande könsomognad 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. Kvinnor ska täcka stället där Lenzetto applicerats med ett klädesplagg om en annan person (särskilt barn) kan komma i kontakt med stället. Avslutande av behandlingen med Lenzetto ska övervägas om kraven för säker användning inte kan uppfyllas.

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 cytokrom P450 enzymer. 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.

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

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 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 Sömnlöshet | Ångest Minskad libido Ökad libido |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Yrsel | Migrän |

| Organsystem (MedDRA 12.0) | Vanliga (≥ 1/100, < 1/10) | Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100) | Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
|--|---|---|---|
| Ögon | | Synstörningar | Kontaktlinsintolerans |
| Öron och balansorgan | | Svindel | |
| Hjärtat | | Hjärtklappning | |
| Blodkärl | | Hypertension | |
| Magtarmkanalen | Buksmärta Illamående | Diarré Dyspepsi | Uppblåsthet Kräkning |
| Hud och subkutan vävnad | Utslag Klåda | Knölros 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 rapportrats under uppföljningen efter introduktionen på marknaden:

Hud och subkutan vävnad

- Håravfall
- Kloasma
- Missfärgning av huden

Risken för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- För kvinnor som tagit enbart östrogen är en eventuellt ökad risk lägre jämfört med risken hos kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingens längd (se avsnitt 4.4).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultaten 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 |
| Kombinerad östrogen-gestagenbehandling | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |
| *Siffran hämtad från incidensdata i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²). Obs: Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder kommer antalet tillkommande fall av bröstcancer att variera 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 |
| Kombinerad östrogen-gestagenbehandling | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |
| *Siffran hämtad från incidensdata i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²). Obs: Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder kommer antalet tillkommande fall av bröstcancer att variera proportionellt. | | | |

Women's Health Initiative-studier (WHI) – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

| Ålder (år) | Incidensen bröstcancer per 1 000 kvinnor i placebogrupperna efter 5 år* | Relativ risk (95 % CI) | Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod* (95 % CI) |
|---|---|------------------------|---|
| Enbart konjugerade östrogener | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7-1,0) | -4 (-6-0)* ² |
| Konjugerade östrogener + medroxiprogesteronacetat[‡] | | | |
| 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 uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingssären. Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade. CI = konfidensintervall | | | |

Risken för endometrie cancer

Postmenopausal kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie cancer är cirka 5 fall per 1000 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 fall per 1000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år. Tillägg av en 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]).

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

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

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer 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 2000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer 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. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig 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

| Ålder (år) | Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5-års tid | Relativ risk (95 % CI) | Extra fall per 1 000 HRT-användare |
|--------------------------------------|---|------------------------|------------------------------------|
| Enbart östrogen (oralt) ³ | | | |
| 50–59 | 7 | 1,2 (0,6–2,4) | 1 (-3–10) |
| Kombinerat östrogen-gestagen (oralt) | | | |
| 50–59 | 4 | 2,3 (1,2–4,3) | 5 (1–13) |

³Studie på kvinnor utan livmoder

CI = konfidensintervall

Risk för kranskärslsjukdom

- Risken för kranskärslsjukdom 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

| Ålder (år) | Incidens per 1 000 kvinnor i placebogrupperna över 5 års tid | Relativ risk (95 % CI) | Extra fall per 1 000 HRT-användare över 5-års tid |
|------------|--|------------------------|---|
| 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 gulsot, ökad förekomst av gallblåsesjukdom, pankreatit, förstörade leverhemangiomer, kloasma eller melasma som kan kvarstå när behandlingen avslutas, erythema multiforme, hemorragisk eruption, håravfall från hårbotten, ledvärk, galaktorré, fibrocystiska bröstförändringar, förstörade myom i livmodern, förändrad mängd utsöndring från livmoderhalsen, förändring i livmoderhalsens ektopion, 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 kan förekomma 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, och de högsta halterna registrerades mellan kl. 2 och 6 på natten.

I en klinisk studie behandlades postmenopausala kvinnor i 12 veckor med en, två eller tre sprayningar på 90 mikroliter Lenzetto på insidan av underarmen och blodhalterna av estradiol mättes vid veckorna 4, 8 och 12. Exponeringen för estradiol ökade när dosen ökade (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 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 i timmen 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 på 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; 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 fotokontrastallergi 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 hormonaktiviteten och genotoxicitetsstudier men också med tanke på den begränsade hudpenetrationen av oktisalat, den relativt låga oktisalatdosen i preparatet (8,5 %) och avsaknaden av rapporterade effekter från omfattande användning i solkrämer och kosmetika för människa.

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 avdelade doser. Flaskan finns i ett plasthölje med en konformad öppning som reglerar avstånd, vinkel och appliceringsställe för sprayen i avdelade doser.

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

Förpackningsstorlekar:

En plastbehållare 6,5 ml (56 sprayningar)

Tre plastbehållare 3x6,5 ml (3x56 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.

1103 Budapest

Gyömrői út 19-21.

Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50431

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-07-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-25