

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lenzetto 1,53 mg/úðaskammt, úði til notkunar um húð

2. INNIHALDSLÝSING

Hver úðaskammtur gefur 90 míkrol. af úða til notkunar um húð, hver úðaskammtur inniheldur 1,53 mg af estradíóli (jafngildir 1,58 mg af estradíólhemihýdrati).

Hjálparefni með þekkta verkun: hver úðaskammtur inniheldur 65,47 mg af etanóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Úði til notkunar um húð
Lausnin er tær, litlaus til fölgul.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Hormónauppbótarmeðferð (HRT) við einkennum estrógenskorts hjá konum eftir tíðahvörf (þegar a.m.k. 6 mánuðir eru frá síðustu tíðablæðingum eða við tíðahvörf eftir skurðaðgerð hjá konum með eða án legs).

Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá konum eldri en 65 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Lenzetto er gefið einu sinni á dag, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða sem samfelld lotubundin meðferð (ásamt prógestageni).

Sem upphafs-skammtur er gefinn einn afmældur úðaskammtur einu sinni á dag á þurra og heilbrigða húð á framhandlegg. Skammtinn má auka í tvo afmælda úðaskammta á dag á framhandlegginn í samræmi við klíníska svörun. Skammtaaukning skal byggja á því hve einkenni tíðahvarfa eru mikil hjá konunni og skal aðeins gera eftir samfellda meðferð með Lenzetto í a.m.k. 4 vikur.

Hámarksdagskammtur er 3 afmældir úðaskammtar (4,59 mg/dag) á framhandlegginn.

Skammtaaukningu skal ræða við lækinn. Sjúklingar sem eiga erfitt með að úða ávísuðum skammti á aðskilin svæði sem ekki skarast á sama framhandlegg mega úða Lenzetto á sitt hvorn handlegginn eða svæði á innra læri.

Við upphafs- og framhaldsmeðferð við einkennum tíðahvarfa skal nota minnsta virka skammt í sem stystan tíma (sjá kafla 4.4).

Ef ekki dregur úr einkennum tíðahvarfa hjá konunni eftir skammtaaukningu skal minnka skammtinn aftur að fyrri skammti.

Sjúklinga skal endurmeta reglulega eftir því sem er klínískt viðeigandi (t.d. á 3 mánaða til 6 mánaða fresti) til að ákveða hvort enn sé þörf á meðferð (sjá kafla 4.4).

Þegar estrógeni er ávísað eftir tíðahvörf hjá konum sem hafa leg, skal einnig hefja notkun prógestagens sem samþykkt er til notkunar ásamt estrógenmeðferð til að minnka hættu á legslímukrabbameini. Aðeins skal gefa prógestagen sem samþykkt hafa verið til notkunar með estrógenmeðferð.

Hjá konum með leg

Hjá konum með leg skal lyfið notað ásamt prógestageni sem samþykkt er til notkunar ásamt estrógenmeðferð samkvæmt samfelldri lotubundinni meðferðaráætlun: estrógenið er gefið samfellt. Prógestageninu er bætt við í a.m.k. 12 til 14 daga af hverri 28 daga lotu, í ákveðinni röð.

Veita skal þeim sem ekki hafa fengið meðferð áður og þeim sem eru að skipta úr annarri hormónauppbótarmeðferð lotubundinni, í ákveðinni röð eða samfelldri samsettri) ráðleggingar um hvernig hefja skuli meðferðina.

Á tímabilinu sem estrógenið er gefið ásamt prógestageni getur fráhrarfsblæðing komið fram. Ný 28 daga meðferðarlota er hafin án hlés.

Hjá konum án legs

Ef ekki er um að ræða fyrri greiningu á legslímuvillu er ekki mælt með prógestagenviðbót hjá konum án legs.

Offþyngd og offita hjá konum

Takmarkaðar upplýsingar benda til að hraði og umfang frásogs Lenzetto geti verið minna hjá konum sem eru of þungar og konum sem þjást af offitu. Aðlaga getur þurft skammtinn af Lenzetto meðan á meðferð stendur. Þessar breytingar skal ræða við lækinn.

Börn

Notkun Lenzetto á ekki við hjá börnum.

Ef skammtur gleymist

Ef skammtur gleymist ætti sjúklingurinn að taka skammtinn um leið og það uppgötvast og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma. Ef mjög stutt er fram að næsta skammti skal sjúklingurinn sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef einn skammtur eða fleiri gleymast þarf að úða einu sinni úr úðatakinu með lokið á. Ef skammtur gleymist geta líkur á milliblæðingu og blettablæðingu aukist.

Lyfjagjöf

Ílátinu skal halda uppréttu og lóðréttu við úðun. Áður en nýtt úðataki er notað í fyrsta sinn skal undirbúa dæluna með því að úða þrisvar sinnum inn í lokið.

Dagsskammturinn er einn afmældur úðaskammtur sem er úðað á innanverðan framhandlegg. Ef tveimur eða þremur úðaskömmtum er ávísað sem dagsskammti skal úða lyfinu á aðliggjandi 20 cm² svæði sem ekki skarast (hlið við hlið), á innanverðu yfirborði handleggsins á milli olnboga og úlnliðs og leyft að þorna í u.þ.b. 2 mínútur. Konur skulu hylja úðunarsvæðið eftir að úðinn er orðinn þurr með fatnaði ef annar einstaklingur getur komist í snertingu við húðsvæðið. Svæðið sem úðað var skal ekki þvo í 60 mínútur. Ekki leyfa öðrum einstaklingi að snerta svæðið innan 60 mínútna frá úðun.

Upplýsa skal sjúklinga um að börn megi ekki komast í snertingu við svæðið á líkamanum sem estradíólúða var úðað á (sjá kafla 4.4). Ef barn kemst í snertingu við húðsvæðið á handleggnum sem Lenzetto var úðað á skal þvo húð barnsins með sápu og vatni eins fljótt og unnt er.

Rannsóknir benda til að í samanburði við notkun á innanverðan framhandlegg sé frásog estradíóls svipað þegar Lenzetto er notað á húðina á lærinu en minna ef það er notað á húð á kvið.

Ef lyfið er notað samkvæmt leiðbeiningum gefur hver úði sama magn af lyfinu, óháð lögun eða mynstri úðans.

Hækkaður hiti húðar

Áhrif aukins umhverfishita á Lenzetto hafa verið rannsökuð og ekki komið fram klínískt marktækar breytingar á umfangi frásogs Lenzetto. Hins vegar skal gæta varúðar við notkun Lenzetto við ýktar hitaaðstæður svo sem í sólböðum eða sánu.

Notkun sólvagnar

Þegar sólvörn er borin á u.þ.b. einni klukkustund á eftir Lenzetto getur frásog estradíóls minnkað um 10%. Þegar sólarvörn var borin á u.þ.b. einni klukkustund fyrir Lenzetto komu engin áhrif á frásog í ljós (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Þekkt brjóstakrabbamein, fyrri saga eða grunur um brjóstakrabbamein;
- Þekkt illkynja estrógenháð æxli eða grunur um slíkt æxli (t.d. legslímukrabbamein);
- Blæðing frá kynfærum af óþekktum orsökum;
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur legslímu;
- Bláæðasegarek eða saga um bláæðasegarek (segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegarek);
- Þekktir sjúkdómar sem valda tilhneigingu til segamyndunar (t.d. skortur á próteini C, próteini S eða andþrombíni, sjá kafla 4.4);
- Virkur eða nýafstaðinn sjúkdómur vegna segareks í slagæðum (t.d. hjartaöng, hjartadrep);
- Bráður lifrarsjúkdómur eða saga um lifrarsjúkdóm svo lengi sem niðurstöður prófa á lifrarstarfsemi er ekki orðnar eðlilegar aftur;
- Purpuraveiki (porfýría);
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við meðferð við einkennum tíðahvarfa skal aðeins hefja uppbótarmeðferð með hormónum ef einkenni draga úr lífsgæðum. Í öllum tilvikum skal meta vandlega ávinning og áhættu a.m.k. árlega og aðeins halda hormónauppbótarmeðferð áfram meðan ávinningurinn vegur þyngra en áhættan.

Takmörkuð gögn liggja fyrir um áhættu er tengist hormónauppbótarmeðferð við ótímabærum tíðahvörfum. Vegna lítillar raunáhættu hjá yngri konum getur hlutfallið á milli ávinnings og áhættu verið hagstæðara hjá þessum konum en hjá eldri konum.

Læknisskoðun/eftirlit

Áður en uppbótarmeðferð með hormónum er hafin eða hafin á ný skal leggja heildarmat á heilsufarssögu einstaklingsins og fjölskyldunnar. Læknisskoðun (þ.m.t. á grindarholi og brjóstum) skal miðast við þetta mat og frábendingar og varnaðarorð við notkun. Mælt er með reglulegu eftirliti meðan á meðferð stendur og aðlaga tíðni og eðli eftirlits að hverri konu. Konum skal bent á hvaða breytingar á brjóstum þær eigi að greina lækni eða hjúkrunarfræðingi frá (sjá „Brjóstakrabbamein“ hér aftar). Rannsóknir, þ.m.t. brjóstamyndatöku, skal gera samkvæmt gildandi skimunarvenjum, sem aðlagðar eru að klínískum þörfum hverrar konu.

Aðstæður sem þarfnast eftirlits

Ef eitthvert eftirtalinna vandamála er fyrir hendi, hefur verið til staðar og/eða hefur versnað á meðgöngu eða við fyrri hormónameðferð skal hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingnum. Taka skal tillit til þess að þessi vandamál geta komið fram aftur eða versnað meðan á meðferð með Lenzetto stendur, sérstaklega:

- Sléttvöðvaæxli (sléttvöðvahnútar í legi) eða legslímuvilla
- Áhættuþættir segarekssjúkdóma (sjá hér á eftir)
- Áhættuþættir estrógenháðra æxla, t.d. fyrsta stígs arfgengi krabbameins í brjóstum
- Háþrýstingur
- Lifrarsjúkdómar (t.d. kirtilæxli í lifur)
- Sykursýki með eða án æðasjúkdóma
- Gallsteinar
- Mígreni eða (slæmur) höfuðverkur

- Rauðir úlfar
- Saga um ofvöxt legslímu (sjá hér á eftir)
- Flogaveiki
- Astmi
- Snigilgluggahersli (otosclerosis)

Ástæður til að hætta meðferð strax

Meðferð skal hætt ef frábending kemur fram og einnig við eftirfarandi aðstæður:

- Gulu eða versnun lifrarstarfsemi
- Verulega hækkun blóðþrýstings
- Höfuðverk er líkist mígreni sem kemur fram í fyrsta sinn
- Meðgöngu

Ofvöxtur legslímu og þekjuvefskrabbamein

Hjá konum með leg er aukin hætta á ofvexti legslímu og þekjuvefskrabbameini þegar estrógen eru gefin ein sér yfir langt tímabil. Aukin hætta á legslímukrabbameini, sem greint hefur verið frá hjá konum sem nota eingöngu estrógen, er frá 2 til 12 sinnum meiri en hjá þeim sem ekki nota estrógen, háð meðferðarlengd og estrógenskammti (sjá kafla 4.8). Eftir að meðferð er hætt getur áhætta haldist aukin í a.m.k. 10 ár.

Lotubundin prógestagenviðbót í a.m.k. 12 daga í mánuði/28 daga lotu eða samfelld samsett meðferð með estrógeni-prógestageni hjá konum sem ekki hafa gengist undir legnám kemur í veg fyrir þá auknu áhættu er tengist hormónauppbótarmeðferð með estrógeni eingöngu.

Áhrif viðbótarprógestagena á öryggi legslímu hafa ekki verið rannsökuð fyrir Lenzetto.

Milliblæðingar og blettablæðingar geta komið fram á fyrstu mánuðum meðferðar. Ef milliblæðingar eða blettablæðingar koma fram eftir að meðferð hefur staðið yfir í nokkurn tíma eða halda áfram eftir að meðferð hefur verið hætt skal greina ástæðuna en nauðsynlegt getur verið að taka vefjasýni úr legslímu til að útiloka illkynja sjúkdóm í legslímu.

Estrógenörvun án mótvægisáðgerða getur valdið forstigsbreytingum eða illkynja breytingum í sjúkdómshreiðraleifum legslímuvillu (residual foci of endometriosis). Því skal íhuga að bæta prógestagenum við uppbótarmeðferð með estrógenum hjá konum sem gengist hafa undir legnám vegna legslímuvillu, ef vitað er að legslímuvilluleifar eru til staðar.

Brjóstakrabbamein

Rannsóknargögn í heild sýna aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum á samsettri kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni eða estrógeni eingöngu sem er háð lengd kvenhormónauppbótar.

Samsett meðferð með estrógeni-prógestageni

- Í slembuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu, Women's Health Initiative study (WHI), og safngreiningu á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum eru niðurstöður samhljóma varðandi aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem nota kvenhormónauppbót með estrógen-prógestagen-samsetningum, áhættan verður greinileg eftir u.þ.b. 3 (1–4) ára notkun (sjá kafla 4.8).

Meðferð með estrógeni eingöngu

- Í WHI-rannsókninni kom ekki fram nein aukin hætta á brjóstakrabbameini hjá konum eftir legnám sem fengu hormónauppbótarmeðferð með estrógeni einu sér. Í áhorfsrannsóknum (observational studies) hefur oftast verið greint frá lítilla aukinni hættu á að brjóstakrabbamein greinist, sem er minni en hættan hjá þeim sem eru á samsettri meðferð með estrógeni og prógestageni (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður úr stórri safngreiningu sýndu að eftir að notkun er hætt dregur úr aukinni áhættu með tímanum og tíminn þar til áhættan verður aftur sú sama og fyrir notkun kvenhormónauppbótar er háður meðferðarlengd. Þegar kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.

Hormónauppbótarmeðferð, einkum samsett estrógen-prógestagen meðferð, eykur þéttleika sem kemur fram á brjóstamyndum sem getur haft óæskileg áhrif á myndgreiningu brjóstakrabbameins.

Krabbamein í eggjastokkum

Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein. Faraldsfræðileg gögn úr yfirgripsmikilli safngreiningu benda til örlítið aukinnar hættu hjá konum sem fá uppbótarmeðferð með hormónum með estrógeni eingöngu eða samsetningu estrógens-prógestagens, sem kemur fram innan 5 ára frá því að notkun hefst og minnkar með tímanum eftir að notkun er hætt.

Sumar aðrar rannsóknir, þ.m.t. WHI-rannsóknin (Women's Health Initiative Study), gefa til kynna að notkun samsettrar uppbótarmeðferðar með hormónum geti verið tengd svipaðri eða örlítið minni hættu (sjá kafla 4.8).

Bláæðasegarek

- Hormónauppbótarmeðferð tengist 1,3-3-földun hættu á bláæðasegareki (VTE), þ.e. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasega. Líkur á slíku eru meiri á fyrsta ári hormónauppbótarmeðferðar (sjá kafla 4.8).
- Sjúklingar sem hafa sjúkdóma sem vitað er að auka hættu á segamyndun eiga bláæðasegarek frekar á hættu og hormónauppbótarmeðferð getur aukið þessa hættu. Þessir sjúklingar mega því ekki fá hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.3).
- Almennit viðurkenndir áhættuþættir bláæðasegareks eru m.a. notkun estrógena, hár aldur, stórar skurðaðgerðir, langvarandi hreyfingarleysi, offita (líkamsþyngdarstuðull >30 kg/m²), meðganga/tímabilið fyrst eftir fæðingu, rauðir úlfar og krabbamein. Ekki liggur fyrir samdóma álit varðandi hugsanleg áhrif æðahnúta á bláæðasegarek. Eins og á við hjá öllum sjúklingum þarf að íhuga fyrirbyggjandi aðgerðir gegn bláæðasegareki eftir skurðaðgerð. Ef langvarandi hreyfingarleysi verður í kjölfar skipulagðrar skurðaðgerðar er mælt með því að gert sé hlé á hormónauppbótarmeðferð 4-6 vikum áður. Meðferð skal ekki hefja að nýju fyrr en konan hefur náð fullri hreyfifærni.
- Konum sem ekki hafa sögu um bláæðasegarek, en eiga fyrsta stigs ættingja með sögu um segarek á unga aldri mætti bjóða skimun að undangenginni nákvæmri ráðgjöf varðandi takmarkanir hennar (aðeins hluti vandamála er valda aukinni tilhneigingu til segamyndunar greinast við skimun).
- Ef saman fer greining vandamáls sem veldur aukinni tilhneigingu til segamyndunar og segamyndun hjá fjölskyldumeðlimum eða ef vandamálið er alvarlegt (t.d. skortur á andþrombíní, skortur á próteini S eða próteini C eða samsett vandamál) skal ekki nota hormónauppbótarmeðferð.
- Íhuga þarf vandlega hlutfall ávinnings og áhættu hormónauppbótarmeðferðar hjá konum sem eru þegar í langvinnri segavarnarmeðferð.
- Ef bláæðasegarek kemur fram eftir að meðferð er hafin skal hætta notkun lyfsins. Sjúklingum skal sagt að hafa strax samband við lækinn þegar þeir finna fyrir einkennum sem geta bent til segareks (t.d. sársaukafullum þrota í fótlegg, skyndilegum brjóstverk, mæði).

Kransæðasjúkdómur

Engar vísbendingar eru úr slembuðum samanburðarrannsóknum um verndandi áhrif gegn hjartadrepum hjá konum með eða án kransæðasjúkdóma sem fengu hormónauppbótarmeðferð með estrógeni og prógestageni eða estrógeni einu sér.

Samsett meðferð með estrógeni-prógestageni

Hlutfallsleg hættu á kransæðasjúkdómum eykst svolítið við notkun samsettrar hormónauppbótarmeðferðar með estrógeni-prógestageni. Vegna þess að raunveruleg hættu á kransæðasjúkdómum er mjög háð aldri er fjöldi viðbótarkransæðatilvika vegna notkunar estrógens + prógestagens mjög lítil hjá heilbrigðum konum nálægt tíðahvörfum en mun aukast með hækkandi aldri.

Meðferð með estrógeni einu sér

Í slembuðum samanburðarrannsóknum kom ekki fram aukin hættu á kransæðasjúkdómum hjá konum án legs í meðferð með estrógeni einu sér.

Blóðþurrðarslag

Samsett meðferð með estrógeni-prógestageni og meðferð með estrógeni einu sér tengjast allt að 1,5-földun hættu á blóðþurrðarslagi. Hlutfallsleg áhætta breytist ekki með aldri eða tíma frá tíðahvörfum. Hins vegar, vegna þess að grunnáhætta á heilablóðfalli er verulega háð aldri, mun heildaráhætta á heilablóðfalli hjá konum sem fá hormónauppbótarmeðferð aukast með aldrinum (sjá kafla 4.8).

Sjóntruflanir

Greint hefur verið frá segamyndun í sjónuæðum hjá konum sem fá estrógen. Hætta skal meðferð tafarlaust fram að rannsókn ef sjón tapast skyndilega að hluta eða alveg, eða ef augu verða skyndilega óeðlilega útstæð, tvísýni eða mígreni koma fram. Ef doppubjúgur eða sár á sjónuæðum koma í ljós við rannsókn skal hætta notkun estrógena fyrir fullt og allt.

ALAT hækkunir

Í klínískum rannsóknum á samsettu meðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs við lifrabólgu C, voru ALAT-hækkunir sem voru meira en 5-föld eðlileg efri mörk, marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Að auki komu ALAT hækkunir fram, meðal sjúklinga sem fengu glecaprevír/pibrentasvír, hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda estradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir. Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól, eins og t.d. estradíól, voru með svipaða tíðni ALAT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hinsvegar, þar sem að takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs og einnig lyfjameðferð með glecaprevír/pibrentasvír. Sjá kafla 4.5.

Aðrir sjúkdómar

Estrógen geta valdið vökvauppsöfnun og því skal fylgjast nákvæmlega með sjúklingum með starfstruflun í hjarta eða nýrum.

Utanaðkomandi estrógen geta framkallað einkenni arfgengs eða áunnins ofsabjúgs eða gert þau verri.

Fylgjast skal náið með konum með fyrirbyggjandi hækkun þríglýseríða í blóði meðan á meðferð með estrógenum eða hormónauppbótarmeðferð stendur, vegna þess að greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um mikla hækkun þríglýseríða í plasma við estrógenmeðferð við þessar aðstæður, sem leiddi til brisbólgu.

Estrógen auka TBG (thyroid binding globulin) sem leiðir til aukinnar heildarblóðþéttni skjaldkirtilshormóns sem mælt er með próteinbundnu jöði (PBI), þéttni T4 (með súlu eða geislaónæmismælingu) eða þéttni T3 (með geislaónæmismælingu). T3 resínupptaka er skert, sem endurspeglar hækkun TBG. Þéttni óbundins T4 og óbundins T3 er óbreytt. Önnur bindiprótein geta verið hækkuð í sermi, þ.e. CBG (corticoid binding globulin), sem veldur aukinni blóðþéttni barkstera og kynhormónabindiglóbúlíni (SHBG, sex hormone-binding-globuline) sem veldur aukinni blóðþéttni kynhormóna. Þéttni óbundinna eða líffræðilega virkra hormóna er óbreytt. Önnur plasmaprótein geta aukist (angíótensínógen/renínhvarfefni, alfa-I-andtrypsín, cerulóplasmín).

Hormónauppbótarmeðferð bætir ekki vitsmunalega færni. Nokkrar vísbendingar eru um auknar líkur á vitglöpum hjá konum sem byrja að nota samfellda hormónauppbótarmeðferð, samsetta eða með estrógeni einu sér, eftir 65 ára aldur.

Notkun sólvarnar

Þegar sólvarn er borin á u.þ.b. einni klukkustund á eftir Lenzetto getur frásog estradíóls minnkað um 10%. Þegar sólvarn var borin á u.þ.b. einni klukkustund á undan Lenzetto komu engin áhrif á frásog fram (sjá kafla 5.2).

Hækkaður hiti húðar

Áhrif aukins umhverfishita hafa verið rannsökuð og u.þ.b. 10% munur kom fram á frásogi Lenzetto. Ekki er búist við að þessi áhrif hafi klíníska þýðingu við daglega notkun Lenzetto (sjá kafla 5.2). Engu að síður skal gæta varúðar við notkun Lenzetto við ýktar hitaaðstæður, svo sem í sólböðum eða sánu.

Börn

Estradíól getur borist til barna

Estradíólúði getur af slysi borist til barna frá húðsvæðinu þar sem því var úðað.

Eftir að lyfið kom á markað hefur verið greint frá byrjandi brjóstamyndun og hnútum í brjóstum hjá ókynþroska stúlkum, snemmbærum kynþroska, brjóstamyndun og hnútum í brjóstum hjá ókynþroska drengjum eftir útsetningu fyrir estradíólúða af slysi. Í flestum tilvikum gekk ástandið til baka eftir að komið var í veg fyrir útsetningu fyrir estradíóli.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um:

- að láta ekki aðra, einkum börn, komast í snertingu við útsetta húðsvæðið og hylja svæðið með fatnaði ef þörf krefur. Ef barn kemst í snertingu við svæðið skal þvo húð barnsins með sápu og vatni eins fljótt og unnt er.
- að ráðfæra sig við lækni ef fram koma teikn og einkenni (brjóstamyndun eða aðrar kynþroskatengdar breytingar) hjá barni sem gæti hafa komist í snertingu við estradíólúða fyrir slysi.

Við hugsanlega útsetningu fyrir Lenzetto af slysi, skal læknirinn greina orsök óeðlilegs kynþroska hjá barninu. Ef óvænt brjóstamyndun eða breytingar eru taldar vera vegna útsetningar fyrir Lenzetto af slysi skal læknirinn leiðbeina konunni varðandi viðeigandi notkun og meðhöndlun Lenzetto þegar börn eru nálægt. Íhuga skal að hætta notkun Lenzetto ef ekki er hægt að uppfylla skilyrði um örugga notkun.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 65,47 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum skammti sem samsvarar 72,74% w/v. Lyfið getur valdið sviða sé það borið á skaddaða húð.

Lyf sem innihalda alkóhól eru eldfim. Haldið frá eldi. Forðast skal opinn eld, logandi sígarettur og notkun sumra raftækja sem hitna (t.d. hárfurrkur) þegar úðatækið er notað og þar til úðinn hefur þornað á húðinni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrot estrógena geta aukist við samhliða notkun efna sem vitað er að virkja lyfjaumbrotaensím, einkum cýtókróm P450 ensím, svo sem krampaleysandi lyf (t.d. fenóbarbital, fenýtóín, karbamazepín) og sýklalyf (t.d. rifampicín, rífabútín, nevírapín, efavírenz).

Rítónavír og nelfínavír, þó þau séu þekkt sem öflugir hemlar, sýna hins vegar virkjandi eiginleika við notkun samhliða sterahormónum. (Hefðbundin) náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) geta virkjað umbrot estrógena (og prógestagena).

Við gjöf um húð er komist hjá áhrifum við fyrstu umferð um lifur og estrógen (og prógestagen) hormónauppbótarmeðferð gefin um húð verður þannig fyrir minni áhrifum af ensímvirkjum en hormón til inntöku.

Aukin umbrot estrógena og prógestagena geta minnkað klínísk áhrif og valdið breytingum á blæðingamynstri.

Áhrif hormónauppbótarmeðferðar með estrógeni á önnur lyf

Sýnt hefur verið fram á að hormónagetnaðarvarnir sem innihalda estrógen lækka marktækt þéttni lamotrigins í plasma við samtímis notkun vegna virkjunar á glúkúróníðtengingu lamotrigins. Þetta gæti dregið úr stjórn á flogum. Þó að hugsanleg milliverkun milli hormónauppbótarmeðferðar og lamotrigins hafi ekki verið rannsökuð er búist við að svipuð milliverkun sé til staðar, sem gæti leitt til skertrar flogastjórnunar hjá konum sem nota bæði lyfin samtímis.

Lyfhrifamiliverkanir

Í klínískum rannsóknum á samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs við lifrabólgu C, voru ALT hækkarnir sem voru meira en 5-föld eðlileg efri mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól eins og t.d. estradíól, voru með svipaða tíðni ALT hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hinsvegar, þar sem að takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs og einnig lyfjameðferð með glecaprevír/pibrentasvír (sjá kafla 4.4).

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með Lenzetto.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki má nota Lenzetto á meðgöngu. Verði kona þunguð meðan á meðferð með Lenzetto stendur skal meðferð strax hætt.

Niðurstöður flestra faraldsfræðilegra rannsókna sem gerðar hafa verið til þessa varðandi útsetningu fósturs fyrir estrógenum af slysi, benda hvorki til vansköpunarvaldandi áhrifa né eiturvekana á fóstur.

Brjóstagjöf

Ekki má nota Lenzetto samhliða brjóstagjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Lenzetto á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Í slembaðri 12-vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu með Lenzetto hjá 454 konum fengu 80-90% þeirra sem slembiraðað var á virka lyfið meðferð í a.m.k. 70 daga og 75-85% þeirra sem slembiraðað var á lyfleysu fengu meðferð í a.m.k. 70 daga.

Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt líffæraflokki og tíðni samkvæmt MedDRA tíðniflokkun: Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Tafla 1: Aukaverkanir sem greint var frá

Líffæraflokkur (MedDRA 12.0)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð	
Geðræn vandamál		Pungt skap, svefnleysi	Kvíði, skert kynhvöt, aukin kynhvöt
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl	Mígreni
Augu		Sjóntruflanir	Óþol fyrir snertilinum
Eyru og völundarhús		Svimi	
Hjarta		Hjartsláttarónot	
Æðar		Háþrýstingur	
Meltingarfæri	Kviðverkur, ógleði	Niðurgangur, meltingartruflanir	Uppþemba, uppköst
Húð og undirhúð	Útbrot, kláði	Þrymlaróði, ofsakláði, húðerting	Ofloðna, þrymlabólur
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir	Vöðvakrampar
Æxlunarfæri og brjóst	Brjóstverkur, eymsli í brjóstum, blæðing frá legi/leggöngum, þ.m.t. blettablæðingar, millitíðablæðingar	Mislitun brjósta, útferð frá brjóstum, sepi á leghálsi, ofvöxtur legslímu, blaðra á eggjastokk, leggangaþroti	Tíðaþrautir, heilkenni líkt fyrir tíðaspennu, brjóstastækkun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bjúgur, verkur í holhönd	Preyta
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning, þyngdartap	Aukning gamma-glútamýltransferasa, hækkun kólesteróls í blóði	

Auk þess hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum eftir að lyfið kom á markað:

Húð og undirhúð

- Hárlas
- Þungunarfrennur
- Mislitun húðar

Hætta á brjóstakrabbameini

- Greint hefur verið frá allt að 2-földun hættu á að greinast með brjóstakrabbamein hjá konum sem fá samsetta estrógen-þrógestagenmeðferð í meira en 5 ár.
- Aukin áhætta hjá þeim sem eru eingöngu á meðferð með estrógeni er minni en sú áhætta sem sést hefur hjá þeim sem nota samsetta meðferð með estrógeni-þrógestageni.
- Áhættustigið er háð lengd meðferðar (sjá kafla 4.4).
- Áætluð heildaráhætta byggð á niðurstöðum úr stærstu slembiröðuðun samanburðarrannsókninni með lyfleysu (WHI-rannsókninni) og stærstu safngreiningunni á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum er birt hér fyrir neðan:

Stærsta safngreiningin á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormóna-uppbótar (ár)	Nýgengi á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50–54 ára), sem aldrei hafa notað kvenhormónauppbót*	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli eftir 5 ár hjá hverjum 1.000 einstaklingum sem notuðu kvenhormónauppbót
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógen-prógéstagen-samsetningar			
50	13,3	1,6	8,0

* Grunnildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²
Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 10 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormóna-uppbótar (ár)	Nýgengi á 10 ára tímabili hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50–59 ára), sem aldrei hafa notað kvenhormónauppbót*	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli eftir 10 ár hjá hverjum 1.000 einstaklingum sem notuðu kvenhormónauppbót
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógen-prógéstagen-samsetningar			
50	26,6	1,8	20,8

* Grunnildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²
Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.

Bandarískar WHI rannsóknir - viðbótaráhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Tilfelli á 5 árum hjá 1.000 konum í lyfleysuarminum	Áhættuhlutfall og 95%CI	Viðbótartilfelli á 5 árum hjá 1.000 konum sem fengu hormónauppbótarmeðferð (95%CI)
CEE estrógen-eingöngu			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* ²
CEE+MPA estrógen & prógéstagen[‡]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*² WHI-rannsóknin hjá konum án legs, sem sýndi ekki aukna hættu á brjóstakrabbameini.
‡Þegar greiningin var takmörkuð við konur sem ekki höfðu fengið hormónauppbótarmeðferð fyrir rannsóknina kom ekki fram nein aukin áhætta á fyrstu 5 árum meðferðarinnar: eftir 5 ár var áhættan orðin meiri en hjá þeim sem ekki notuðu hormóna.
CEE – blandað estrógen úr hryssum (e. conjugated equine estrogen)
MPA – medroxíprógesterónasetat (e. medroxiprogesteron acetate)

Hætta á legslímukrabbameini

Konur eftir tíðahvörf sem eru með leg

Hættan á legslímukrabbameini er u.þ.b. 5 tilfelli hjá hverjum 1.000 konum með leg sem ekki fá hormónauppbótarmeðferð.

Hjá konum með leg er ekki mælt með hormónauppbótarmeðferð með estrógeni eingöngu því það eykur hættuna á legslímukrabbameini (sjá kafla 4.4).

Í faraldsfræðilegum rannsóknum er aukin hættu á legslímukrabbameini háð lengd meðferðar með estrógeni einu sér og estrógenskammti, frá 5 til 55 viðbótartilfelli sem greinast hjá hverjum 1.000 konum á aldrinum 50 til 65 ára.

Viðbót prógestagens við meðferð með estrógeni eingöngu, í að minnsta kosti 12 daga í hverri meðferðarloftu getur hindrað þessa auknu áhættu. Í milljón kvenna rannsókninni jók fimm ára samsett hormónauppbótarmeðferð (í lotum eða samfelld) ekki hættuna á legslímukrabbameini (áhættuhlutfallið var 1 (0,8-1,2)).

Krabbamein í eggjastokkum

Meðferð með estrógeni eingöngu eða samsett uppbótarmeðferð með estrógeni-prógestageni hefur verið tengd örlítið aukinni hættu á að krabbamein greinist í eggjastokkum (sjá kafla 4.4). Í safngreiningu úr 52 faraldsfræðilegum rannsóknum kom fram aukin hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem fá uppbótarmeðferð með hormónum í samanburði við konur sem aldrei höfðu fengið slíka meðferð (áhættuhlutfall 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem hafa fengið uppbótarmeðferð með hormónum í 5 ár, þýðir það að 1 viðbótartilfelli greinist fyrir hverja 2.000 notendur. Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem ekki fá uppbótarmeðferð með hormónum, munu u.þ.b. 2 konur af hverjum 2.000 greinast með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili.

Hætta á bláæðasegareki

Hormónauppbótarmeðferð tengist 1,3-3 földun á hlutfallslegri hættu á bláæðasegareki, þ.e. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasega. Meiri líkur eru á slíku tilfelli á fyrsta ári hormónauppbótarmeðferðar (sjá kafla 4.4). Niðurstöður WHI-rannsóknanna eru eftirfarandi:

WHI rannsóknir - viðbótaráhætta á bláæðasegareki við 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Tilfelli hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuarminum á 5 árum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli hjá hverjum 1.000 konum í hormónauppbótarmeðferð
Estrógen til inntöku eitt sér ³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Samsett meðferð með estrógeni-prógestageni til inntöku			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³ Rannsókn hjá konum án legs

Hætta á kransæðasjúkdómum

- Hætta á kransæðasjúkdómum er svolítið aukin hjá konum sem eru eldri en 60 ára og eru í samsettri hormónauppbótarmeðferð með estrógeni-prógestageni (sjá kafla 4.4).

Hætta á blóðþurrðarslagi

- Meðferð með estrógeni einu sér og estrógeni + prógestageni tengist allt að 1,5 földun hlutfallslegrar hættu á blóðþurrðarslagi. Hættan á heilablæðingu eykst ekki við hormónauppbótarmeðferð.
- Þessi hlutfallslega áhætta er óháð aldri og meðferðarlengd, en vegna þess að grunnáhættan er verulega aldurstengd, mun heildaráhætta á heilablóðfalli hjá konum sem eru í hormónauppbótarmeðferð aukast með aldrinum, sjá kafla 4.4.

Sameinaðar WHI rannsóknir - viðbótaráhætta á blóðþurrðarslagi⁴ við 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Tilfelli á 5 árum hjá 1.000 konum í lyfleysuarminum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli á 5 árum hjá konum á hormónauppbótarmeðferð
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁴ Enginn greinarmunur var gerður á blóðþurrðarslagi og heilablæðingu.

Einnig hefur verið greint frá eftirtöldum viðbótaraukaverkunum við meðferð með estrógeni og/eða prógestageni: ofsabjúgur, óþols-/bráðaofnæmisviðbrögð, glúkósaóþol, þunglyndi, skaptruflanir, þirringur, auknar rykkjabrettur, versnun flogaveiki, vitglöp (sjá kafla 4.4), versnun astma, gula vegna gallteppu, aukin tíðni sjúkdóma í gallblöðru, brisbólga, stækkun blóðæðaæxla í lifur, þungunarfrenur eða húðsverting, sem getur verið viðvarandi þegar notkun lyfsins er hætt; regnbogaroði, blæðandi útbrot, hármisssir á höfði, liðverkir, mjólkurflæði, trefjahnútar í brjóstum, aukin stærð sléttvöðvaæxla í legi, breytt magn seytingar frá leghálsi, breytingar á úthverfingu legháls (cervical ectropion), sveppasýking í leggöngum, blóðkalsíumlækkun (ástand til staðar fyrir).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá áhrifum eftir bráða inntöku á stórum skömmum af lyfjum sem innihalda estrógen. Ofskömmun estrógena getur valdið ógleði og uppköstum, eymslum í brjóstum, sundli, kvíðverk, svefnhöfga/þreytu og fráhrarfsblæðing getur komið fram hjá konum. Meðferð ofskömmunar felur í sér að hætta að nota Lenzetto og hefja viðeigandi einkennabundna meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kynhormón og efni sem hafa áhrif á æxlunarkerfið, estrógen, náttúruleg og hálfamtengd estrógen, ein sér, estradiolum, ATC-flokkur: G03CA03

Með Lenzetto fæst altæk hormónauppbótarmeðferð með estrógeni með losun estradíóls, aðal estrógenhormónsins sem seynt er af eggjastokkunum. Virka innihaldsefnið, samtengt 17β-estradíól er erfðafræðilega og líffræðilega eins og innrænt estradíól úr mönnum. Það bætir upp stöðvun estrógenframleiðslu hjá konum eftir tíðahvörf og dregur úr einkennum tíðahvarfa.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Þegar Lenzetto var borið á húðina var meðalþornunartími 90 sekúndur (miðgildi = 67 sekúndur). Í rannsókn með endurteknum skömmum voru konur eftir tíðahvörf meðhöndlaðar í 14 daga með einum, tveimur eða þremur 90 míkrol. úðaskömmum af Lenzetto á innanverðan framhandlegg. Þéttni estradíóls í sermi virtist ná jafnvægi eftir notkun Lenzetto í 7-8 daga. Eftir gjöf að morgni hélst blóðþéttni tiltölulega stöðug og á ráðlögðu bili allt 24 klst. tímabilið eftir lyfjagjöf, með hæstu þéttni á milli kl. 2 f.h. og 6 f.h.

Í klínískri rannsókn fengu konur eftir tíðahvörf meðferð í 12 vikur með einum, tveimur eða þremur 90 míkrol. úðaskömmum af Lenzetto á innanverðan framhandlegg og blóðþéttni estradíóls var mæld í viku 4, 8 og 12. Útsetning fyrir estradíóli jókst með auknum skammti (einn, tveir eða þrjú úðaskammtar), en aukningin var hlutfallslega minni en skammtaaukningin. Lyfjahvarfabreytur fyrir estradíól og estrón við einn, tvo eða þrjú 90 míkrol. úðaskammta af Lenzetto voru rannsakaðar nánar í klínískri rannsókn og er þeim lýst í töflu 2.

Tafla 2. Lyfjahvarfabreytur á degi 14 (ekki aðlagðar miðað við grunnigildi)

Lyfjahvarfabreyta ¹	Fjöldi úðaskammta af Lenzetto á dag		
	1 úðaskammtur (N = 24)	2 úðaskammtar (N = 23)	3 úðaskammtar (N = 24)

Estradíól (pg/ml)			
Cmax	31,2	46,1	48,4
Cmin	10,3	16,4	18,9
Cavg	17,8	28,2	29,5
Estrón (pg/ml)			
Cmax	47,1	58,4	67,4
Cmin	29,0	39,0	44,1
Cavg	35,5	48,7	54,8

¹ Öll gildi eru margfeldismeðaltöl.

Önnur rannsókn á lyfjahvörfum lagði mat á þéttni estradíóls í sermi hjá 20 konum eftir tíðahvörf sem fengu meðferð í 18 daga með þremur 90 míkroíl. úðaskömmtum af Lenzetto á innanverðan framhandlegg. Í þessari rannsókn hafði notkun sólvagnar einni klukkustund fyrir notkun Lenzetto engin marktæk áhrif á frásog estradíóls. Þegar sólvörn var borin á einni klukkustund eftir notkun Lenzetto minnkaði frásog estradíóls um u.þ.b. 10% (sjá kafla 4.4).

Rannsóknir benda til að í samanburði við notkun á innanverðan framhandlegg sé frásog estradíóls svipað þegar Lenzetto er borið á húð á lærinu, en minnki eftir notkun á húð á kvið.

Estradíólsmit við notkun Lenzetto

Í klínískri rannsókn var hætta á smiti metin hjá 20 konum eftir tíðahvörf sem fengu meðferð með þremur 90 míkroíl. úðaskömmtum af estradíólúða til notkunar á húð (1,53 mg/úðaskammti) á innanverðan framhandlegg einu sinni á dag, með því að halda framhandlegg þeirra að innanverðum framhandlegg karlmanns í 5 mínútur einni klukkustund eftir meðferð. Ekkert marktækt estradíólsmit kom fram meðan á klínísku rannsókninni stóð. Engar upplýsingar um smit innan einnar klukkustundar liggja fyrir (sjá kafla 4.4).

Hækkun á hitastigi húðar

Rannsókn á aðgengi lagði mat á áhrif aukins umhverfishita hjá 24 heilbrigðum konum eftir tíðahvörf með 2 úðaskömmtum á framhandlegginn. Í þessari rannsókn reyndist hækkun umhverfishita í 35°C í 4 klst. valda svipuðum hraða og umfangi frásogs, með u.þ.b. 10% frávikum, samanborið við gögn sem fengin voru við stofuhita.

Konur í ofþyngd

Til að meta áhrif offitu á frásog var gerð stakskammta samanburðarrannsókn á aðgengi. Rannsóknin var gerð til að bera saman hraða og umfang frásogs estradíóls 1,53 mg/úðaskammti (90 míkroíl.) hjá of feitum konum og konum í eðlilegri líkamsþyngd við eðlileg hitaskilyrði eftir að tveir úðaskammtar voru settir á framhandlegginn. Samkvæmt punktmati á grunnildum leiðréttum fyrir ósamtengdu estradíóli og ósamtengdu estróni, eru umfang og hraði frásogs u.þ.b. 33-38% og 15-17% minni, en miðgildi hámarksfrásogs kemur fram 12 til 14 klukkustundum fyrr. Fyrir leiðrétt grunnildi heildarestróns er umfang frásogs u.þ.b. 7% minna og hraðinn 22% meiri hjá of feitum konum eftir tíðahvörf. T_{max} seinkar um u.þ.b. 6 klst. hjá of feitum konum eftir tíðahvörf fyrir þetta greiningarefni.

Dreifing

Estrógen berast með blóðinu að verulegu leyti bundin kynhormónabindiglóbúlíni (SHBC) og albúmíni.

Umbrot

Estradíóli er umbreytt á afturkræfan hátt í estrón og báðum er hægt að umbreyta í estríól, sem er aðalumbrotsefnið í þvagi. Estrógen geta einnig farið aftur um lifrar-þarma hringrás með samtengingum við súlfat og glúkúróníð í lifrinni, seytingu samtengjanna með galli út í þarma og vatnsrofi í meltingarvegi fylgt eftir með endurfrásogi. Hjá konum eftir tíðahvörf er verulegur hluti estrógena í blóði samtengdur súlfati, einkum estrónsúlfati, sem virkar sem forði í blóði til myndunar fleiri virkra estrógena.

Brotthvarf

Estradíól, estrón og estríól eru skilin út í þvagini ásamt glúkúróníð- og sulfatsamtengjum. Þéttni estradíóls, estrógens og estrógensulfats í sermi náði aftur grunnildum meira en viku eftir að meðferð var hætt eftir að jafnvægi hafði verið náð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin aukin hætta kom fram í hefðbundnum rannsóknum á almennum eiturverkunum til viðbótar við það sem þegar hefur komið fram í samantektinni á eiginleikum lyfs. Langtíma samfelld notkun náttúrulegra og tilbúinna estrógena eykur tíðni krabbameina í brjóstum, legi, leghálsi, leggöngum, eistum og lifur hjá sumum dýrategundum (sjá kafla 4.4).

Dýrarrannsóknir með estradíóli eða estradíólvalerati hafa sýnt deyðandi áhrif á fóstur jafnvel við tiltölulega litla skammta, vansköpun þvag- og kynfæra og kvengerð karlfóstur.

Lyfið inniheldur octisalat sem hjálparefni sem eykur flutning um húð. Octisalat hefur verið mikið notað árum saman í húðvörum á markaði. Þrátt fyrir að ekki hafi verið gerðar margar formlegar rannsóknir á eiturverkunum er ólíklegt að octisalat valdi neinni sérstakri hættu hjá mönnum vegna þess að bæði bráðar eiturverkanir við inntöku octisalats og meðallangvinnar eiturverkanir eftir notkun á húð eða til inntöku eru litlar. Próf á ljóseitrun og ljós-snertiofnæmi hjá mönnum voru neikvæð. Próf á stökkbreytingarvaldandi áhrifum, litningasundrandi áhrifum, ljós-stökkbreytingarvaldandi áhrifum og ljós-litningasundrandi áhrifum með bakteríu- og vefjaprófum voru neikvæð.

Áhrif octisalats á æxlunarhæfni hjá mönnum eða krabbameinsvaldandi áhrif eru ólíkleg miðað við hormónavirkni og rannsóknir sem gerðar voru á eiturverkunum á erfðaeefni og hafa skal í huga takmarkaðan flutning octisalats um húð, hlutfallslega lítið magn octisalats í lyfinu (8,5%) og að ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum eftir umfangsmikla notkun í sólvarnir og snyrtivörur handa mönnum.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Í rannsóknum til að meta umhverfisáhrif hefur komið fram að vatnaumhverfi getur stafað hætta af virka innihaldsefninu estradíólhemihýdrati, einkum fiskum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Octisalat
96% etanól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.
Notist innan 56 daga frá fyrstu notkun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Inniheldur etanól sem er eldfimt. Geymið ekki nálægt hiturum, opnum eldi eða öðrum íkveikjuvöldum.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lausninni er pakkað í glerhettuglas með áfastri skammtadælu. Einingin er umlukin plasthylki með keilulaga opi sem stýrir fjarlægðinni, horninu og svæðinu sem afmælti úðaskammturinn er settur á.

Eitt ílát er fyllt með 6,5 ml af úðalausn til notkunar um húð og er hannað til að gefa 56 úðaskammta eftir að það hefur verið undirbúið.

Pakkningastærðir:

Eitt plastílát 6,5 ml (56 úðaskammtar)

Þrjú plastílát 3 x 6,5 ml (3 x 56 úðaskammtar)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eftir 56 úðaskammta verður að henda ílátinu, jafnvel þótt einhver afgangslaun sé eftir í því. Merkja ætti hvern úðaskammt um leið og hann er gefinn á töfluna á öskjunni.

Vegna þess að notuð ílát innihalda lyfjaleifar skal ekki farga þeim með heimilissorpi. Tómum ílátum skal skila í apótek til eyðingar.

Umhverfinu getur stafað hættu af þessu lyfi (sjá kafla 5.3).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

H-1103 Budapest

Ungverjaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/15/098/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. ágúst 2015.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30. mars 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

8. apríl 2024.