

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenzetto 1,53 mg/suihke transdermaalismute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Transdermaalismute, liuos.

Liuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on rajallisesti kokemusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

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

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

Kun estrogeenia määrätään postmenopausaaliselle naiselle, jonka kohtua ei ole poistettu, endometriumien syövän riskin pienentämiseksi on aloitettava myös progestiinihoito, joka on hyväksytty käytettäväksi estrogeenihoidon lisänä. Sallittua on vain sellaisten progestiinien käyttö, jotka on hyväksytty käytettäväksi estrogeenihoidon lisänä.

Naiset, joiden kohtua ei ole poistettu

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

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

Naiset, joiden kohtu on poistettu

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

Ylipainoiset ja obeesit naiset

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Lenzetto-valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon.

Väliin jäänyt annos

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

Antotapa

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

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

Lapset eivät saa koskea käsivarren kohtaan, johon on annosteltu Lenzetto-sumutetta. Jos lapsi koskettaa käsivarren kohtaa, johon Lenzetto-sumutetta on annosteltu, lapsen iho on pestävä mahdollisimman pian saippualla ja vedellä.

Lemmikit eivät saa nuolla eivätkä koskea käsivartta, johon Lenzetto-sumutetta on annosteltu. Pienet lemmikkieläimet saattavat olla erityisen herkkiä Lenzetto-valmisteen sisältämälle estrogeenille. Eläinlääkäriin on otettava yhteys, jos lemmikillä esiintyy nisien suurenemista ja/tai ulkosynnyntinten turvotusta tai muita sairauden merkkejä.

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

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

Kohonnut ihon lämpötila

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

Aurinkovoiteen käyttö

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Lääkärintarkastus/seuranta

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

Seurantaa vaativat tilat

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

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

- Diabetes, johon voi liittyä verisuonikomplikaatioita
- Sappikivet
- Migreeni tai (vaikea) päänsärky
- Systeeminen lupus erythematosus
- Aiempi endometriumin hyperplasia (ks. jäljempänä)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

Hoidon välitöntä keskeyttämistä vaativat syyt

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

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

Endometriumin hyperplasia ja karsinooma

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

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

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

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

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

Rintasyöpä

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

Estrogeeniä ja progestageeniä sisältävä yhdistelmähoito

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

Pelkkä estrogeenikorvaushoito

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

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

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

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

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

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

Tromboemboliset laskimotapahtumat

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

Sepelvaltimotauti

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

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

Suhteellinen sepelvaltimotaudin riski on estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoiton aikana lievästi suurentunut. Lähtötilanteen absoluuttinen sepelvaltimotaudin riski riippuu vahvasti iästä. Estrogeeni-progestiinihoidosta johtuvien ylimääräisten sepelvaltimotautitapausten määrä on hyvin pieni terveillä, lähellä vaihdevuotia olevilla naisilla, mutta suurenee iän myötä.

Pelkkä estrogeenihoito

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

Aivoinfarkti

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenihoitoon liittyy enintään 1,5-kertainen aivoinfarktin riski. Suhteellinen riski ei muutu iän eikä vaihdevuosista kuluneen ajan myötä. Lähtötilanteen aivohalvausriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen iästä, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonihoidon saavilla naisilla suurenee iän myötä (ks. kohta 4.8).

Näköhäiriöt

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

Muut tilat

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

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

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

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

Alkoholipohjaiset valmisteet ovat helposti syttyviä

Tulta, liekkejä ja tupakointia on vältettävä, kunnes sumute on kuivunut.

Aurinkovoiteen käyttö

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

Kohonnut ihon lämpötila

Ympäristön lämpötilan kohoamisen vaikutusta on tutkittu, ja Lenzetto-sumutteen imeytymisessä havaittiin noin 10 % ero. Tällä vaikutuksella ei ole todennäköisesti kliinistä merkitystä Lenzetto-valmisteen päivittäisen annon kannalta (ks. kohta 5.2). Lenzetto-valmistetta on kuitenkin käytettävä varoen ääriämpötiloissa, kuten aurinkoa otettaessa tai saunassa.

Pediatriset potilaat

Markkinoilletulon jälkeen prepubertaalisilla tytöillä on ilmoitettu rintojen nippuastetta ja rintojen kasvua ja prepubertaalisilla pojilla ennen aikaista puberteettia ja gynekomastiaa ja rintojen kasvua tahattoman sekundaarisen Lenzetto-altistuksen jälkeen. Useimmissa tapauksissa ilmiö hävisi Lenzetto-altistuksen loputtua.

Tahattoman sekundaarisen Lenzetto-altistuksen mahdollisuudesta on ilmoitettava lääkärille. Lääkärin on tunnistettava lapsen poikkeavan sukupuolisen kehityksen syy. Jos odottamattoman rintojen

kehityksen tai muutosten todetaan johtuvan tahattomasta Lenzetto-altistuksesta, lääkärin on neuvottava naista Lenzetto-valmisteiden asianmukaisesta käytöstä ja käsittelystä lasten läheisyydessä. Naisen on peitettävä Lenzetto-valmisteiden antokohta vaatetuksella, jos toinen henkilö (etenkin lapsi) saattaa koskea alueeseen. Lenzetto-hoidon lopettamista on harkittava, jos turvallisen käytön edellytykset eivät täyty.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

Lenzetto-valmisteiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

Lenzetto ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Taulukko 1: Ilmoitetut haittatapahtumat

Elinjärjestelmä (MedDRA 12.0)	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
--	--	--	--

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

Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu myös seuraavia haittatapahtumia:

Iho ja ihonalainen kudos

- Hiustenlähtö
- Maksaläiskät
- Ihon värimuutokset

Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on ilmoitettu jopa kaksinkertaistuneen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.

- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

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

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

*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).
Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

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

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

*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).
Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Yhdysvaltain WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

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

50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
* ² WHI-tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin suurentuneen naisilla, joilta oli poistettu kohtu. ‡Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonihoitoa ennen tutkimusta, riskin suurenemista ei todettu ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana. 5 vuoden kuluttua riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.			

Endometriumin syövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joiden kohtua ei ole poistettu

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

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

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

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

Munasarjasyöpä

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

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

Tromboembolisten laskimotapahtumien riski

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

WHI-tutkimukset – Laskimotromboemolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana

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

³ Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu

Sepelvaltimotaudin riski

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

Aivoinfarktin riski

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

Yhdistetyt WHI-tutkimukset – Aivoinfarktin⁴ lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus /1 000 naista lumelääkeryhmässä /5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia /1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista /5 vuotta
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

⁴ Aivoinfarkteja ja aivoverenvuotoja ei eroteltu toisistaan.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Eri annoksilla toteutetussa tutkimuksessa postmenopausaaliset naiset saivat 14 päivän ajan yksi, kaksi tai kolme 90 mikrol Lenzetto-suihketta kyynärvarren sisäsyryään. Seerumin estradiolipitoisuuksien vakaa tila näytettiin saavutettavan, kun Lenzetto-valmistetta oli käytetty päivittäin 7–8 päivän ajan. Aamulla tapahtuneen annostelun jälkeen pitoisuudet veressä pysyivät suhteellisen vakaina ja terapeuttisella alueella annon jälkeisten 24 tunnin ajan. Huippupitoisuudet havaittiin klo 2:n ja 6:n välillä.

Kliinisessä tutkimuksessa postmenopausaaliset naiset saivat 12 viikon ajan yksi, kaksi tai kolme 90 mikrol Lenzetto-suihketta kyynärvarren sisäsyryään. Veren estradiolipitoisuudet mitattiin viikolla 4, 8 ja 12. Estradiolialtistus suureni annoksen suurentuessa (vastaavasti yksi, kaksi ja kolme suihketta), mutta suureneminen oli hieman lievempää kuin suhteessa annokseen. Estradiolin ja estronin farmakokineettisiä parametrejä yhtä, kahta ja kolmea 90 mikrol Lenzetto-suihketta käytettäessä tutkittiin tarkemmin kliinisessä tutkimuksessa. Parametrit on kuvattu taulukossa 2.

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

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

¹ Kaikki arvot ovat geometrisiä keskiarvoja.

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

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

Estradiolin siirtyminen Lenzetto-hoidon aikana

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

Kohonnut ihon lämpötila

Biologista hyötyosuutta koskevassa tutkimuksessa arvioitiin ympäristön lämpötilan kohoamisen vaikutusta 24 terveellä postmenopausaalisella naisella, jotka saivat valmistetta 2 suihketta kyynärvarteen. Tutkimuksessa imeytymisnopeus ja -prosentti olivat samaa luokkaa ympäristön

kohonneen lämpötilan yhteydessä (35 °C 4 tunnin ajan) verrattuna huoneenlämmössä saatuihin tietoihin (erot olivat noin 10 %).

Ylipainoiset ja obeesit naiset

Lihavuuden vaikutusta imeytymiseen arvioitiin biologista hyötyosuutta koskevassa, kerta-annoksilla toteutetussa vertailututkimuksessa. Tutkimuksen tavoitteena oli vertailla Estradiol 1,53 mg/suihke (90 mikrol) -valmisteen imeytymisnopeutta ja -prosenttia obeeseilla ja normaalipainoisilla naisilla normaalissa lämpötilassa kahden kyynärvarteen annetun suihkeen jälkeen. Konjugoimattoman estradiolin ja konjugoimattoman estronin lähtötilanteen suhteen korjattujen piste-estimaattien perusteella imeytymisprosentti ja -nopeus ovat noin 33–38 % ja 15–17 % pienemmät, ja imeytymishuipun mediaani havaitaan 12–14 tuntia aiemmin. Lähtötilanteen suhteen korjatun kokonaisestronin imeytymisprosentti on noin 7 % pienempi ja imeytymisnopeus noin 22 % suurempi obeeseilla postmenopausaalisilla naisilla. T_{max} -aika viivästyy noin 6 tuntia obeeseilla postmenopausaalisilla naisilla tämän analyysin kohdalla.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Oktisalaatti
Etanoli 96 %

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Käytettävä 56 päivän kuluessa ensimmäisestä käyttökerrasta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUPIEN NUMERO(T)

31925

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.09.2020