

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lenzetto 1,53 mg po potisku, transdermalni sprej, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jednim potiskom se isporučuje 90 mikrolitara otopine, koja sadrži 1,53 mg estradiola (što odgovara 1,58 mg estradiol hemihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaki potisak sadrži 65,47 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni sprej, otopina.

Otopina je bistra, bezbojna do blijedo žuta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hormonska nadomjesna terapija (HNT) simptoma nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi (žena u kojih je prošlo najmanje 6 mjeseci od posljednje mjesečnice ili kirurški inducirane menopauze, s maternicom ili bez nje).

Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina je ograničeno.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lenzetto se primjenjuje jedanput na dan, kao monoterapija ili kao kontinuirano sekvencijsko liječenje (kada se kombinira s progestagenom).

Jedan potisak odmjerene doze primjenjuje se jedanput na dan na suhu i zdravu kožu podlaktice kao početna doza. Doza se na temelju kliničkog odgovora može povećati na dva potiska odmjerene doze dnevno, primijenjena na podlakticu. Povećanje doze treba se temeljiti na težini menopauzalnih simptoma koje žena ima, a smije se provesti tek nakon najmanje 4 tjedna kontinuiranog liječenja lijekom Lenzetto. Maksimalna dnevna doza su 3 potiska odmjerene doze (4,59 mg/dan) primijenjena na podlakticu. O povećanju doze treba razgovarati s liječnikom. Kod bolesnica kojima je teško primijeniti propisanu dozu na različite dijelove iste podlaktice koji se ne preklapaju, Lenzetto se može primijeniti i na područja na drugoj podlaktici ili unutarnjem dijelu bedra.

Za početak i nastavak liječenja simptoma postmenopauze treba koristiti najmanju djelotvornu dozu tijekom najkraćeg razdoblja (vidjeti i dio 4.4).

Ako se težina menopauzalnih simptoma koje žena ima ne ublaži nakon povećanja doze, bolesnicu treba vratiti na prethodnu, manju dozu.

Bolesnice je potrebno periodički ponovno procjenjivati prema kliničkoj indikaciji (npr. u 3-mjesečnim do 6-mjesečnim intervalima) kako bi se utvrdilo je li liječenje i dalje potrebno (vidjeti dio 4.4).

Kada se estrogen propisuje ženi u postmenopauzi koja ima maternicu, uz njega treba uvesti i progestagen odobren kao dodatak liječenju estrogenom radi smanjenja rizika od raka endometrija. Smiju se primijeniti samo progestageni koji su odobreni kao dodatak liječenju estrogenom.

U žena s maternicom

U žena s očuvanom maternicom lijek se mora kombinirati s progestagenom koji je odobren kao dodatak liječenju estrogenom u kontinuirano-sekvencijskom režimu primjene: estrogen se primjenjuje kontinuirano. Progestagen se dodaje sekvencijski tijekom najmanje 12-14 dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Prethodno neliječene bolesnice i bolesnice koje prelaze s druge HNT-a (cikličkog, sekvencijskog ili kontinuiranog kombiniranog) treba savjetovati o tome kako započeti liječenje.

U razdoblju u kojem se estrogen kombinira s progestagenom može nastupiti prijelomno krvarenje. Novi 28-dnevni ciklus liječenja započinje bez pauze.

U žena bez maternice

Ne preporučuje se dodavati progestagen u liječenju žena bez maternice, osim ako im prethodno nije dijagnosticirana endometrioza.

Žene prekomjerne tjelesne težine i pretile žene

Postoje ograničeni podaci koji pokazuju da brzina i opseg apsorpcije lijeka Lenzetto mogu biti smanjeni u žena prekomjerne tjelesne težine i pretilih žena. Doza lijeka Lenzetto možda će se morati prilagođavati tijekom liječenja. O prilagođavanju doze treba razgovarati s liječnikom.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Lenzetto u pedijatrijskoj populaciji.

Propuštena doza

Ako propusti dozu, bolesnica treba nadoknaditi propuštenu dozu čim se sjeti i uzme sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako je skoro vrijeme za sljedeću dozu, trebala bi preskočiti propuštenu dozu i primijeniti sljedeću prema uobičajenom rasporedu. Ako je propuštena jedna ili više doza, potrebna je priprema raspršivača sa jednim potiskom u zatvarač. Zaboravljanje doze može povećati vjerojatnost nastupa probojnog i točkastog krvarenja.

Način primjene

Spremnik pri uporabi treba držati uspravno i okomito. Prije nego što se novi aplikator upotrijebi po prvi puta, potrebno je pripremiti raspršivač za primjenu, što se postiže s tri potiska u zatvarač.

Dnevna doza je jedan potisak odmjerene doze primijenjen na unutarnju stranu podlaktice. Ako su kao dnevna doza propisana dva ili tri potiska, moraju se primijeniti na susjedna područja površine 20 cm² koja se ne preklapaju (nalaze se jedno kraj drugoga) na unutarnjoj strani ruke između lakta i zapešća. Nakon primjene treba pričekati približno 2 minute da se lijek osuši. Žene bi mjesto primjene trebale prekriti odjećom ako bi neka druga osoba mogla doći u doticaj s tim područjem kože nakon što se lijek osuši. Mjesto primjene ne smije se prati 60 minuta. Ne smije se dopustiti da druga osoba dodirne mjesto primjene unutar 60 minuta nakon primjene.

Bolesnice treba upozoriti da djeca ne smiju doći u doticaj s područjem tijela na koje je estradiol u spreju primijenjen (vidjeti dio 4.4). Ako dijete dođe u doticaj s dijelom ruke na koji je primijenjen Lenzetto, djetetova se koža mora što prije oprati sapunom i vodom.

Ispitivanja pokazuju da je, u usporedbi s primjenom na unutarnju stranu podlaktice, apsorpcija estradiola slična kada se Lenzetto primijeni na kožu bedra, ali je manja ako se primijeni na kožu abdomena.

Ako se proizvod koristi prema uputama, bez obzira na različite oblike raspršivanja ili uzorka na koži, svaki potisak će dostaviti istu količinu sastojaka na kožu.

Povišena temperatura kože

Ispitivao se utjecaj povišene temperature okoline na Lenzetto, ali nije primijećena klinički značajna razlika s obzirom na opseg apsorpcije lijeka Lenzetto. Ipak, Lenzetto treba primjenjivati uz oprez pri ekstremnim temperaturnim uvjetima, npr. tijekom sunčanja ili boravka u sauni.

Nanošenje sredstva za zaštitu od sunca

Kada se sredstvo za zaštitu od sunca nanese približno jedan sat nakon lijeka Lenzetto, apsorpcija estradiola može se smanjiti za 10%. Kada se sredstvo za zaštitu od sunca nanese oko sat vremena prije lijeka Lenzetto, nije primijećen učinak na apsorpciju (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Rak dojke koji je dijagnosticiran, postoji u anamnezi ili se na njega sumnja
- dijagnosticirani maligni tumori ovisni o estrogenu ili sumnja na njih (npr. rak endometrija)
- nedijagnosticirano genitalno krvarenje
- neliječena hiperplazija endometrija
- prijašnja ili postojeća venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- dijagnosticirani trombofilijski poremećaji (npr. nedostatak proteina C, proteina S ili antitrombina; vidjeti dio 4.4)
- aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina, infarkt miokarda)
- akutna bolest jetre ili bolest jetre u anamnezi nakon koje se vrijednosti funkcije jetre nisu vratile u normalu
- porfirija
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U liječenju simptoma postmenopauze, HNT se smije uvoditi samo za simptome koji nepovoljno utječu na kvalitetu života. U svim je slučajevima potrebno najmanje jednom godišnje napraviti pažljivu procjenu rizika i koristi, a HNT se smije nastaviti samo dok korist nadmašuje rizik.

Dokazi o rizicima povezanim s HNT-om u liječenju prijevremene menopauze su ograničeni. Ipak, zbog niske razine apsolutnog rizika u mlađih žena, omjer koristi i rizika za te žene mogao bi biti povoljniji nego za starije žene.

Liječnički pregled/praćenje

Prije započinjanja ili ponovnog uvođenja HNT-a potrebno je uzeti cjelovitu osobnu i obiteljsku anamnezu. Fizikalni pregled (uključujući pregled zdjelice i dojki) treba obaviti vodeći se tom anamnezom kao i kontraindikacijama i upozorenjima za uporabu. Tijekom liječenja preporučuju se povremeni pregledi, a njihovu učestalost i narav treba prilagoditi svakoj pojedinoj ženi. Ženama treba savjetovati koje promjene na dojkama moraju prijaviti svome liječniku ili medicinskoj sestri (vidjeti odlomak 'Rak dojke' u nastavku). Pretrage, uključujući odgovarajuće tehnike slikovnog prikaza poput mamografije, treba provoditi u skladu s trenutno prihvaćenom praksom probira, prilagođenom kliničkim potrebama svake pojedine žene.

Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je bilo koje od sljedećih stanja trenutno prisutno, ako je prethodno nastupilo i/ili ako se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu je potrebno pažljivo nadzirati. Treba uzeti u obzir da se ta stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja lijekom Lenzetto, osobito:

- lejomiom (fibroidi maternice) ili endometrioza
- faktori rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku)
- faktori rizika za tumore ovisne o estrogenu, npr. rak dojke u srodnika prvog stupnja
- hipertenzija
- poremećaji jetre (npr. adenom jetre)
- šećerna bolest uz zahvaćenost krvnih žila ili bez nje

- kolelitijaza
- migrena ili (teška) glavobolja
- sistemski eritemski lupus
- hiperplazija endometrija u anamnezi (vidjeti u nastavku)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza

Razlozi za hitan prekid terapije

Terapija se mora prekinuti ako se utvrdi postojanje kontraindikacije te u sljedećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- značajan porast krvnog tlaka
- novonastala glavobolja migrenskog tipa
- trudnoća

Hiperplazija i rak endometrija

Kada se estrogene primjenjuju kao monoterapija tijekom dugotrajnih razdoblja u žena s očuvanom maternicom, postoji povećan rizik od hiperplazije i raka endometrija. Prijavljeno povećanje rizika od raka endometrija među ženama koje primjenjuju samo estrogene je 2-12 puta veće nego u žena koje ih ne primjenjuju, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena (vidjeti dio 4.8). Nakon prestanka liječenja rizik može ostati povećan još najmanje 10 godina.

Dodatna ciklička primjena progestagena tijekom najmanje 12 dana u mjesecu/28-dnevnom ciklusu ili kontinuirana kombinirana estrogensko-progestagenska terapija u žena koje nisu bile podvrgnute histerektomiji sprječava dodatan rizik vezan uz primjenu samo estrogenskog HNT-a.

Nije proučavana sigurnost po endometriju kod dodavanja progestagena lijeku Lenzetto.

Tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja mogu nastupiti probojno i točkasto krvarenje. Ako se probojno ili točkasto krvarenje pojave nakon što terapija već neko vrijeme traje ili ako se nastave nakon prekida liječenja, treba istražiti njihov uzrok, što može uključivati biopsiju endometrija radi isključivanja malignih bolesti endometrija.

Neoponirana estrogenska stimulacija može dovesti do premalignih ili malignih promjena u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga u žena podvrgnutih histerektomiji zbog endometrioze treba razmotriti dodavanje progestagena estrogenskom nadomjesnom liječenju ako se zna da imaju rezidualnu endometriozu.

Rak dojke

Sveukupni dokazi pokazuju povećani rizik od raka dojke kod žena koje uzimaju kombinirani estrogensko-progestagenski ili samo estrogenski HNT, a taj rizik ovisi o trajanju HNT-a.

Kombinirano estrogensko-progestagensko liječenje

- Randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje (Women's Health Initiative study (WHI), (ispitivanje Inicijative za žensko zdravlje (WHI)) i metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja dosljedno ukazuju na povećani rizik od raka dojke kod žena koje uzimaju kombinirani estrogensko-progestagenski HNT, a koji postaje vidljiv nakon otprilike 3 (1 - 4) godine (vidjeti dio 4.8).

Samo estrogenska terapija

- Ispitivanje WHI nije ukazalo na povećan rizik od raka dojke u žena podvrgnutih histerektomiji koje su primjenjivale samo estrogenski HNT. Opservacijska ispitivanja uglavnom su pokazala mali porast rizika od dijagnoze raka dojke, a koji je niži nego u žena koje koriste kombinacije estrogen-progestagen (vidjeti dio 4.8).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida terapije dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNT-a. Kada se HNT primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

HNT, osobito kombinacija estrogena i progestagena, povećava gustoću mamografskih snimaka, što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke.

Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi na osnovi velike meta-analize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena, što postaje vidljivo unutar 5 godina uporabe, dok se rizik s vremenom smanjuje nakon prestanka primanja terapije.

Neke druge studije, uključujući studiju WHI, ukazuju na to da uporaba kombiniranih hormonskih nadomjesnih terapija (HNT) može biti povezana sa sličnim ili neznatno manjim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Venska tromboembolija

- HNT se povezuje s 1,3-3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Nastup takvog događaja vjerojatniji je tijekom prve godine HNT-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).
- Bolesnice s dijagnosticiranim trombofilijskim stanjima imaju povećan rizik od VTE-a, a HNT bi mogao dodatno povećati taj rizik. HNT je stoga kontraindiciran u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).
- Opće poznati faktori rizika za VTE uključuju primjenu estrogena, stariju dob, veći kirurški zahvat, dugotrajnu imobilizaciju, pretilost (ITM >30 kg/m²), trudnoću/postporodajno razdoblje, sistemski eritemski lupus i rak. Nema suglasja o mogućoj ulozi varikoznih vena u VTE-u. Kao i kod svih bolesnika poslije operacije, potrebno je razmotriti provedbu profilaktičkih mjera za sprječavanje VTE-a nakon kirurškog zahvata. Ako će nakon elektivnog kirurškog zahvata uslijediti dugotrajna imobilizacija, preporučuje se privremeno prekinuti HNT 4-6 tjedana prije zahvata. Liječenje se ne smije ponovno započeti sve dok žena ne bude potpuno pokretna.
- Ženama koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je u mlađoj dobi imao trombozu, može se ponuditi probir nakon pažljiva savjetovanja o njegovim ograničenjima (probirom se prepoznaje samo dio trombofilijskih poremećaja). Ako se utvrdi trombofilijski poremećaj koji se razlikuje od tromboze dijagnosticirane kod člana obitelji ili ako je poremećaj 'težak' (npr. nedostatak antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja), HNT je kontraindiciran.
- U žena koje već uzimaju kroničnu antikoagulantnu terapiju potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika HNT-a.
- Ako se VTE razvije nakon početka liječenja, lijek se mora prestati primjenjivati. Bolesnice treba uputiti da se odmah obrate svom liječniku ako primijete mogući simptom tromboembolije (npr. bolno oticanje noge, iznenadnu bol u prsištu, dispneju).

Bolest koronarnih arterija

U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima nije dokazana zaštita od infarkta miokarda u žena s postojećom bolešću koronarnih arterija ili bez nje koje su primjenjivale kombinirani estrogensko-progestagenski ili samo estrogenski HNT.

Kombinirana estrogensko-progestagenska terapija

Relativan rizik od bolesti koronarnih arterija blago je povećan tijekom primjene kombiniranog estrogensko-progestagenskog HNT-a. Budući da početni apsolutni rizik od bolesti koronarnih arterija uvelike ovisi o dobi, broj dodatnih slučajeva bolesti koronarnih arterija zbog primjene estrogena + progestagena u zdravih žena blizu menopauze vrlo je malen, ali će se povećati s porastom dobi.

Samo estrogenska terapija

Podaci iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja nisu ukazali na povećan rizik od bolesti koronarnih arterija u žena podvrgnutih histerektomiji koje su primjenjivale terapiju samo estrogenom.

Ishemijski moždani udar

Kombinirana estrogensko-progestagenska i samo estrogenska terapija povezuju se s do 1,5 puta povećanim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Relativan se rizik ne mijenja s dobi niti vremenom od ulaska u menopauzu. Međutim, budući da početni rizik od moždanog udara uvelike ovisi o dobi, ukupan rizik od moždanog udara u žena koje primjenjuju HNT povećavat će se s porastom dobi (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji vida

U žena liječenih estrogenima prijavljena je tromboza krvnih žila mrežnice. Primjena lijeka se mora odmah prekinuti dok se ne obavi pregled ako dođe do iznenadnog djelomičnog ili potpunog gubitka vida ili iznenadnog nastupa proptoze, diplopije ili migrene. Ako se pregledom utvrdi papiledem ili lezije krvnih žila mrežnice, primjena estrogena mora se trajno prekinuti.

Povišenja ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnica liječenih od infekcije virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom i dasabuvirom sa ili bez ribavirina, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK-i. Nadalje, i među bolesnicama liječenima glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom, opažena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK-i.

Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, zajedno s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom i dasabuvirom sa ili bez ribavirina, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene sa sljedećim kombiniranim režimima liječenja: ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom i dasabuvirom sa ili bez ribavirina; glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom. Vidjeti dio 4.5.

Ostala stanja

Estrogeni mogu uzrokovati zadržavanje tekućine i stoga je potrebno pažljivo nadzirati bolesnice s poremećajem srčane ili bubrežne funkcije.

Egzogeni estrogen može izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Žene s otprije postojećom hipertrigliceridemijom treba pažljivo nadzirati tijekom estrogenskog nadomjesnog ili hormonskog nadomjesnog liječenja jer su pri liječenju estrogenom kod ovog stanja prijavljeni rijetki slučajevi velikog porasta razine triglicerida u plazmi koji je doveo do pankreatitisa.

Estrogeni povisuju razinu globulina koji veže hormone štitnjače (engl. *thyroid binding globulin*, TBG) i tako dovode do porasta ukupne razine hormona štitnjače u cirkulaciji, što je utvrđeno mjerenjem joda vezanog za proteine (engl. *protein-bound iodine*, PBI), razine T4 (kromatografijom u stupcu ili radioimunološkim testom) ili razine T3 (radioimunološkim testom). Smanjeno je vezivanje T3 za smolu, što odražava povišene razine TBG-a. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromijenjene. Može biti povišena razina drugih vezujućih proteina u serumu: povišene razine globulina koji veže kortikoide (engl. *corticoid binding globulin*, CBG) dovode do porasta razine cirkulirajućih kortikosteroida, dok povišene razine globulina koji veže spolne hormone (engl. *sex-hormone-binding globulin*, SHBG) dovode do porasta razine cirkulirajućih spolnih steroida. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona ostaju nepromijenjene. Razine ostalih proteina u plazmi mogu biti povišene (angiotenzinogen/reninski supstrat, alfa-I-antitripsin i ceruloplazmin).

Primjena HNT-a ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje određeni dokazi povećanog rizika od vjerojatne demencije u žena koje počnu primjenjivati kontinuirani kombinirani HNT ili samo estrogenski HNT nakon dobi od 65 godina.

Nanošenje sredstva za zaštitu od sunca

Kada se sredstvo za zaštitu od sunca nanese približno jedan sat nakon lijeka Lenzetto, apsorpcija estradiola može se smanjiti za 10%. Kada se sredstvo za zaštitu od sunca nanese približno jedan sat prije lijeka Lenzetto, nije primijećen nikakav utjecaj na apsorpciju (vidjeti dio 5.2).

Povišena temperatura kože

Ispitivao se utjecaj povišene temperature okoline na Lenzetto i utvrđena je razlika u apsorpciji lijeka Lenzetto od približno 10%. Ne očekuje se da će taj učinak biti klinički značajan za svakodnevnu primjenu lijeka Lenzetto (vidjeti dio 5.2). Ipak, Lenzetto treba primjenjivati uz oprez pri ekstremnim temperaturnim uvjetima, npr. tijekom sunčanja ili boravka u sauni.

Pedijatrijska populacija

Mogući prijenos estradiola na djecu

Estradiol u spreju se s područja kože na koje je primijenjen može nehotično prenijeti na djecu.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su pupanje dojki i nakupine u dojkama djevojčica u pretpubertetu, preuranjen pubertet, ginekomastija i nakupine u dojkama dječaka u pretpubertetu nakon nehotične sekundarne izloženosti estradiolu u spreju. U većini se slučajeva to stanje povuklo nakon prestanka izlaganja estradiolu.

Bolesnice treba uputiti:

- da ne dopuste da druge osobe, osobito djeca, dođu u doticaj s izloženim područjem kože te da po potrebi prekriju mjesto primjene odjećom. Ako dijete dođe u doticaj s lijekom, djetetova se koža mora što prije oprati sapunom i vodom.
- da se obrate liječniku u slučaju pojave znakova i simptoma (razvoj dojki ili druge spolne promjene) u djeteta koje je moglo slučajno biti izloženo estradiolu u spreju.

U slučaju mogućnosti nenamjerne nehotične sekundarne izloženosti lijeku Lenzetto, liječnik mora odrediti uzrok abnormalnog spolnog razvoja djeteta. Ako se utvrdi da su neočekivan razvoj dojki ili promjene u dojkama posljedica nehotičnog izlaganja lijeku Lenzetto, liječnik mora savjetovati ženu o pravilnoj uporabi i rukovanju lijekom Lenzetto u blizini djece. Ako se ne mogu zadovoljiti uvjeti za sigurnu primjenu lijeka Lenzetto, treba razmotriti prekid njegove primjene.

Pomoćna tvar

Ovaj lijek sadrži 65,47 mg alkohola (etanola) u svakoj dozi, što je ekvivalentno 72,74% m / v. Može izazvati osjećaj pečenja na oštećenoj koži.

Proizvodi na bazi alkohola su zapaljivi. Držati dalje od vatre. Tijekom upotrebe, uređaj treba izbjegavati otvoreni plamen, upaljenu cigaretu ili upotrebu nekih vrućih uređaja (npr. sušila za kosu), dok se sprej ne osuši na koži.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam estrogena može se pojačati istodobnom primjenom lijekova za koje se zna da induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove, posebice enzime citokroma P450, kao što su antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) te antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Nasuprot tome, ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, djeluju kao induktori kada se primjenjuju istodobno sa steroidnim hormonima. (Tradicionalni) biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam estrogena (i progestagena).

Pri transdermalnoj primjeni izbjegava se učinak prvog prolaza kroz jetru, pa bi induktori enzima mogli imati manji utjecaj na transdermalno primijenjen estrogenski (i progestagenski) HNT nego na peroralno primijenjene hormone.

S kliničkog stajališta, pojačan metabolizam estrogena i progestagena mogao bi smanjiti učinak lijeka i promijeniti profil krvarenja iz maternice.

Utjecaj HNT na druge lijekove

Kontraceptivi koji sadrže estrogene pokazali su značajno smanjenje koncentracije lamotrigina u plazmi kada se zajedno primjenjuju zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina. To može smanjiti kontrolu nad napadajima. Iako potencijalna interakcija između terapije zamjenskim hormonima i lamotrigina nije proučavana, očekuje se slična interakcija koja može rezultirati smanjenjem kontrole nad napadajima kod žena koje istovremeno uzimaju oba lijeka.

Farmakodinamičke interakcije

Direktno djelujući antivirusni lijekovi (engl. *direct acting antiviral agents*, DAA) i lijekovi koji sadrže etinilestradiol kao što su KHK-i

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom /paritaprevirom/ritonavrirom i dasabuvirom sa ili bez ribavirina, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK-i. Dodatno, također u bolesnika liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom, zabilježena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol kao što su KHK-i.

Direktno djelujući antivirusni lijekovi (DAA) i lijekovi koji sadrže estrogene osim etinilestradiola, poput estradiola

Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, zajedno s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom i dasabuvirom sa ili bez ribavirina, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s sljedećim kombiniranim režimima liječenja: ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom i dasabuvirom sa ili bez ribavirina; glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena ispitivanja interakcija za lijek Lenzetto.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Lenzetto nije indicirana u trudnoći. Ako žena zatrudni tijekom liječenja lijekom Lenzetto, mora se odmah prekinuti njegova primjena.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja koji se odnose na nehوتيčno izlaganje ploda estrogenima ne ukazuju na teratogene učinke niti toksične učinke na plod.

Dojenje

Primjena lijeka Lenzetto nije indicirana tijekom dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka Lenzetto na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U 12-tjednom randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju lijeka Lenzetto u 454 žena, 80-90% žena koje su bile randomizirane za primanje djelatne tvari primilo je najmanje 70 dana terapije, dok je 75-85% žena koje su bile randomizirane za primanje placeba primilo najmanje 70 dana terapije.

Nuspojave su navedene prema organskom sustavu i učestalosti prema sljedećoj MedDRA klasifikaciji: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Tablica 1: Prijavljene nuspojave

Organski sustav (MedDRA 12.0)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Poremećaji imunološkog sustava		reakcije preosjetljivosti	
Psihijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje, nesanica	tjeskoba, smanjen libido, pojačan libido
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica,	migrena
Poremećaji oka		poremećaji vida	nepodnošenje kontaktnih leća
Poremećaji uha i labirinta		vrtočlavlavica	
Srčani poremećaji		palpitacije	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu, mučnina	proljevi, dispepsija	nadutost, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, pruritus	nodozni eritem, urtikarija, nadraženost kože,	hirzutizam, akne
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija	mišićni grčevi
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	bol u dojka, osjetljivost dojki, krvarenje iz maternice/vagine, uključujući točkasto krvarenje, metroragija	promjena boje dojki, iscjedak iz dojke, polip na cerviksu, hiperplazija endometrija, cista na jajniku, vaginitis	dismenoreja, sindrom nalik predmenstrualnom, povećanje dojki
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edem, bol u aksili	umor
Pretrage	povećana tjelesna težina, smanjena tjelesna težina	povišene razine gama-glutamilttransferaze, povišene razine kolesterola u krvi	

Sljedeće nuspojave dodatno su prijavljene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet:

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- alopecija
- kloazma
- promjena boje kože

Rizik od raka dojke

- U žena koje primjenjuju kombiniranu estrogensko-progestagensku terapiju dulje od 5 godina prijavljen je do 2 puta veći rizik od dijagnoze raka dojke.
- Povećani rizik kod žena pri primjeni samo estrogenskog liječenja niži je od onoga primijećenog kod žena pri primjeni kombiniranog estrogensko-progestagenskog liječenja.
- Stupanj rizika ovisi o trajanju primjene (vidjeti dio 4.4)
- U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog placebom kontroliranog ispitivanja (ispitivanje WHI) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja.

Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene kod žena s indeksom tjelesne mase (ITM) 27 (kg/m²)

Dob na početku HNT-a (u godinama)	Incidenција na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNT tijekom 5 godina (50-54 godine)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNT, nakon 5 godina
Samo estrogenski HNT			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinirani estrogensko-progestagenski HNT			
50	13,3	1,6	8,0

*Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke proporcionalno će se mijenjati.

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Dob na početku HNT-a (u godinama)	Incidenција na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNT tijekom 10 godina (50-59 godina)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNT, nakon 10 godina
Samo estrogenski HNT			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinirani estrogensko-progestagenski HNT			
50	26,6	1,8	20,8

*Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u zemljama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

Rizik od raka endometrija

Žene u postmenopauzi s maternicom

Rizik od raka endometrija iznosi približno 5 na svakih 1000 žena s maternicom koje ne primjenjuju HNT.

U žena s maternicom ne preporučuje se samo estrogenski HNT jer povećava rizik od raka endometrija (vidjeti dio 4.4).

Ovisno o trajanju primjene samo estrogena i o dozi estrogena, povećanje rizika od raka endometrija u epidemiološkim se ispitivanjima kretalo u rasponu od 5 do 55 dodatnih dijagnosticiranih slučajeva na svakih 1000 žena u dobi od 50-65 godina.

Dodavanje progestagena liječenju samo estrogenom tijekom najmanje 12 dana po ciklusu može spriječiti taj povećan rizik. U ispitivanju *Million Women Study*, primjena kombiniranog (sekvencijskog ili kontinuiranog) HNT-a tijekom pet godina nije povećala rizik od raka endometrija (omjer rizika: 1,0 (0,8-1,2)).

Rak jajnika

Uporaba hormonske nadomjesne terapije (HNT) koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena povezuje se s blago povećanim rizikom od dijagnoze raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Meta-analiza 52 epidemiološke studije ukazala je na povećani rizik od nastanka raka jajnika u žena koje trenutno primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primale hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) (RR 1,43, 95 %CI, 1,31-1,56). U žena u dobi od 50 do 54 godine koje primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) 5 godina to rezultira otprilike jednim dodatnim slučajem na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT), otprilike dvjema ženama od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

HNT se povezuje s 1,3-3 puta većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Nastup takvog događaja vjerojatniji je tijekom prve godine hormonske terapije (vidjeti dio 4.4). Rezultati ispitivanja WHI prikazani su u nastavku:

Ispitivanja WHI – dodatan rizik od VTE-a tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNT-a
Samo peroralni estrogen ³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Peroralna kombinacija estrogena i progestagena			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³ Ispitivanje u žena bez maternice

Rizik od bolesti koronarnih arterija

- Rizik od bolesti koronarnih arterija blago je povećan u korisnica kombiniranog estrogeno-progestagenskog HNT-a starijih od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Rizik od ishemijskog moždanog udara

- Terapija samo estrogenom i kombinirana estrogeno-progestagenska terapija povezuju se s do 1,5 puta povećanim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom primjene HNT-a.
- Relativan rizik ne ovisi o dobi niti o trajanju primjene. Ipak, budući da je početni rizik uvelike ovisan o dobi, ukupan rizik od moždanog udara u žena koje koriste HNT povećavat će s porastom dobi (vidjeti dio 4.4).

Objedinjena ispitivanja WHI – dodatan rizik od ishemijskog moždanog udara⁴ tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95 % CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNT-a tijekom 5 godina
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁴ Nije se pravila razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Tijekom estrogenske i/ili progestagenske terapije prijavljene su i sljedeće dodatne nuspojave: angioedem, anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije, nepodnošenje glukoze, psihička depresija, poremećaji raspoloženja, razdražljivost, pogoršanje koreje, pogoršanje epilepsije, demencija (vidjeti dio 4.4), pogoršanje astme, kolestatska žutica, povećana incidencija bolesti žučnog mjehura, pankreatitis, povećanje hemangioma jetre, kloazma ili melazma koje mogu potrajati i nakon prekida primjene lijeka; multiformni eritem, hemoragijska erupcija, gubitak dlaka vlasišta, artralgijske, galaktoreja, fibrocistične promjene na dojka, povećanje veličine materničnih leiomioma, promjena u količini cervikalne sluzi, promjene u cervikalnom ektropiju, vaginalna kandidijaza, hipokalcijemija (otprije postojeće stanje).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni učinci nakon akutne ingestije velikih doza lijekova koji sadrže estrogen. Predoziranje estrogenom može uzrokovati mučninu i povraćanje, osjetljivost dojki, omaglicu, bol u abdomenu, omamljenost/umor, a u žena se može javiti i prijelomno krvarenje. Liječenje predoziranja sastoji se od prekida primjene lijeka Lenzetto i uvođenja odgovarajućeg simptomatskog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, estrogeni, prirodni i polusintetski estrogeni, čisti; estrogeni, ATK oznaka: G03CA03

Lenzetto omogućuje sistemsko nadomjesno estrogensko liječenje otpuštanjem estradiola, glavnog estrogenskog hormona koji luče jajnici. Djelatna tvar, sintetski 17 β -estradiol, kemijski je i biološki identičan egzogenom humanom estradiolu. On nadomješta gubitak proizvodnje estrogena u žena u menopauzi i ublažava simptome menopauze.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kada se Lenzetto primjenjivao na kožu, prosječno vrijeme sušenja iznosilo je 90 sekundi (medijan = 67 sekundi).

U ispitivanju primjene višestrukih doza, žene u postmenopauzi liječene su tijekom 14 dana primjenom jednog, dvaju ili triju potisaka lijeka Lenzetto od 90 mikrolitara na unutarnji dio podlaktice. Čini se da su koncentracije estradiola u serumu dosegnule stanje dinamičke ravnoteže nakon 7-8 dana primjene lijeka Lenzetto.

Nakon jutarnje primjene, razine lijeka u krvi ostale su razmjerno stabilne i unutar terapijskog raspona tijekom 24-satnog razdoblja nakon primjene, a vršne su vrijednosti postignute između 2:00 i 6:00 sati ujutro.

U jednom su kliničkom ispitivanju žene u postmenopauzi liječene tijekom 12 tjedana primjenom jednog, dvaju ili triju potisaka lijeka Lenzetto od 90 mikrolitara na unutarnji dio podlaktice, a razine estradiola u krvi mjerile su se u 4., 8. i 12. tjednu. Izloženost estradiolu povećavala se s povećanjem doze (jedan, dva ili tri potiska), ali je to povećanje bilo nešto niže od proporcionalnog za dozu. Farmakokinetički parametri estradiola i estrona iz jednoga, dvaju ili triju potisaka lijeka Lenzetto od 90 mikrolitara dodatno su se istraživali u jednom kliničkom ispitivanju, a opisani su u Tablici 2.

Tablica 2. Farmakokinetički parametri na 14. dan (neprilagođeni za početnu vrijednost)

Farmakokinetički parametar ¹	Broj potisaka lijeka Lenzetto na dan		
	1 potisak (N = 24)	2 potiska (N = 23)	3 potiska (N = 24)
Estradiol (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
Estron (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 Sve su vrijednosti izražene kao geometrijske srednje vrijednosti.

Drugo farmakokinetičko ispitivanje ocjenjivalo je serumske koncentracije estradiola u 20 žena u postmenopauzi koje su 18 dana bile liječene primjenom triju potisaka lijeka Lenzetto od 90 mikrolitara na unutarnji dio podlaktice. U tom ispitivanju, nanošenje sredstva za zaštitu od sunca jedan sat prije primjene lijeka Lenzetto nije dovelo do značajne razlike u apsorpciji estradiola. Kada se sredstvo za zaštitu od sunca nanijela jedan sat nakon primjene lijeka Lenzetto, apsorpcija estradiola smanjila se za približno 10% (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanja pokazuju da je, u usporedbi s primjenom na unutarnju stranu podlaktice, apsorpcija estradiola slična kada se Lenzetto primijeni na kožu bedra, ali je manja ako se primijeni na kožu abdomena.

Prijenos estradiola tijekom primjene lijeka Lenzetto

U kliničkom ispitivanju provedenom u 20 žena u postmenopauzi liječenih primjenom triju potisaka transdermalnog spreja estradiola od 90 mikrolitara (1,53 mg/dozi) na unutarnji dio podlaktice jedanput na dan, ocjenjivao se rizik od prijenosa lijeka tako što se jedan sat nakon nanošenja lijeka ženina podlaktica na 5 minuta prislonila na unutarnji dio podlaktice muškarca. Tijekom tog kliničkog ispitivanja nije primijećen značajan prijenos estradiola. Nisu dostupne informacije o prijenosu unutar jednog sata nakon primjene (vidjeti dio 4.4).

Povišena temperatura kože

Ispitivanje bioraspoloživosti ocjenjivalo je učinak povišene temperature okoline na lijek u 24 zdrave žene u postmenopauzi kojima su primijenjena dva potiska na podlakticu. U tom je ispitivanju povišena temperatura okoline od 35°C tijekom 4 sata dovela do slične brzine i opsega apsorpcije, uz razliku od približno 10% u usporedbi s podacima dobivenima na sobnoj temperaturi.

Žene prekomjerne tjelesne težine i pretile žene

Da bi se ocijenio utjecaj pretilosti na apsorpciju, provedeno je usporedno ispitivanje bioraspoloživosti jednokratne doze. To je ispitivanje provedeno kako bi se usporedila brzina i opseg apsorpcije estradiola u dozi od 1,53 mg/potisku (90 mikrolitara) u pretilih žena i žena normalne tjelesne težine u normalnim temperaturnim uvjetima nakon primjene dvaju potisaka na podlakticu. Na temelju točkovne procjene za nekonjugirani estradiol i nekonjugirani estron korigirane prema početnim vrijednostima, opseg apsorpcije bio je približno 33-38% niži, a brzina apsorpcije 15-17% niža, dok je medijan vršne apsorpcije primijećen 12-14 sati ranije. U pretilih žena u postmenopauzi opseg apsorpcije ukupnog estrona korigiranog prema početnoj vrijednosti smanjio se za 7%, dok se brzina apsorpcije povećala za približno 22%. U pretilih žena u postmenopauzi T_{max} tog metabolita produljio se za približno 6 sati.

Distribucija

Estrogeni najvećim dijelom cirkuliraju krvlju vezani za globulin koji veže spolne hormone (SHBG) te za albumin.

Biotransformacija

Estradiol se reverzibilno pretvara u estron, a oba se mogu pretvoriti u estriol, koji je glavni metabolit u mokraći. Estrogeni prolaze i kroz enterohepatičku recirkulaciju putem sulfatne i glukuronidne konjugacije u jetri, izlučivanja konjugata kroz žuč u crijeva te hidrolize u crijevima, nakon koje slijedi reapsorpcija. U žena u postmenopauzi, značajan udio cirkulirajućih estrogena postoji u obliku sulfatnih konjugata, osobito estron sulfata, koji služi kao cirkulirajući spremnik za stvaranje više aktivnih estrogena.

Eliminacija

Estradiol, estron i estriol izlučuju se u mokraći zajedno s glukuronidnim i sulfatnim konjugatima. Nakon što je postignuto stanje dinamičke ravnoteže, serumske koncentracije estradiola, estrona i estron sulfata vratile su se na početne vrijednosti više od tjedan dana nakon prekida liječenja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja općih podataka o toksičnosti nisu ukazala na dodatne rizike osim onih koji su već opisani u Sažetku opisa svojstava lijeka. Dugotrajna kontinuirana primjena prirodnih i sintetskih estrogena u određenih životinjskih vrsta povećava učestalost karcinoma dojke, maternice, vrata maternice, rodnice, testisa i jetre (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanja estradiola ili estradiolvalerata na životinjama ukazala su na embrioletalne učinke već pri razmjerno niskim dozama te malformacije urogenitalnog sustava i feminizaciju plodova muškog spola.

Oktisalat je uključen u formulaciju kao pomoćna tvar kako bi pospješio penetraciju kroz kožu. Oktisalat se već godinama široko koristi u komercijalno dostupnim pripravcima za kožu. Iako nema mnogo formalnih ispitivanja toksičnosti, nije vjerojatno da će oktisalat predstavljati poseban rizik za ljude jer pokazuje i nisku akutnu toksičnost nakon peroralne primjene i nisku subkroničnu toksičnost nakon dermalne ili peroralne primjene. Nalazi testova na fototoksičnost i fotokontaktnu alergiju u ljudi bili su negativni. Nadalje, negativni su bili i nalazi testova mutagenosti, klastogenosti, fotomutagenosti i fotoklastogenosti, provedenih na bakterijskim i tkivnim kulturama.

Nije vjerojatno da će oktisalat utjecati na reprodukciju ljudi ili djelovati kancerogeno. To se temelji na provedenim ispitivanjima hormonske aktivnosti i genotoksičnosti, imajući pritom na umu ograničenu penetraciju oktisalata kroz kožu, razmjerno malu dozu oktisalata u lijeku (8,5%) i nepostojanje prijava ikakvih učinaka u ljudi nakon opsežne primjene oktisalata u sredstvima za zaštitu od sunca i kozmetici.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja provedena radi ocjene rizika za okoliš pokazala su da djelatna tvar, estradiol hemihidrat, može predstavljati rizik za vodeni okoliš, osobito za ribe.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

oktisalat
etanol 96%

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Upotrijebiti unutar 56 dana nakon prve uporabe.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Sadrži etanol, koji je zapaljiv. Čuvati podalje od grijalica, otvorena plamena i drugih izvora zapaljenja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina je pakirana u staklenu bočicu zatvorenu odmjerenom pumpicom. Navedeni sustav uložen je u plastično kućište sa stožastim zvonolikim otvorom kojim se kontrolira udaljenost, kut i područje primjene doze lijeka.

Jedno pakiranje sadrži jedan spremnik s 6,5 ml otopine, koji sadrži 56 doza nakon početne pripreme spremnika za primjenu lijeka.

Veličine pakiranja:

Jedan spremnik s 6,5 ml (56 potisaka)

Tri spremnika s 3 x 6,5 ml (3 x 56 potisaka)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon isporuke 56 potisaka, spremnik mora biti bačen čak i ako u njemu postoji neka ostatna otopina. Broj isporučenih potisaka treba označiti pomoću tabele na kutiji.

Budući da će u upotrijebljenim spremnicima zaostati mala količina lijeka, oni se ne smiju odlagati u kućni otpad. Prazne spremnike treba vratiti u ljekarnu radi uništavanja.

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
H-1103 Budimpešta
Gyömrői út 19-21.
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-173338597

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15. rujna 2015./ 12.ožujka 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03.09.2025.