

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Lenzetto 1,53 mg/dávka

transdermálna roztoková aerodisperzia

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každou dávkou sa podá 90 mikrolitrov transdermálnej roztokovej aerodisperzie obsahujúcej 1,53 mg estradiolu (čo zodpovedá 1,58 mg hemihydrátu estradiolu).

Pomocná látka so známym účinkom: každá dávka obsahuje 65,47 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna roztoková aerodisperzia.  
Roztok je číry, bezfarebný až svetložltý.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná liečba (HSL) príznakov nedostatku estrogénov u žien v postmenopauze (u žien, ktorých posledná menštruácia bola pred minimálne 6 mesiacmi alebo u žien po chirurgickej menopauze, s maternicou alebo bez maternice).

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Lenzetto sa podáva raz denne, buď ako monoterapia alebo ako kontinuálna sekvenčná liečba (v kombinácii s gestogénom).

Začiatková dávka je jedna odmeraná dávka, ktorá sa podáva raz denne na suchú a zdravú kožu predlaktia. Denná dávka sa môže na základe klinickej odpovede zvýšiť na dve odmerané dávky spreju podávané na predlaktie. Zvýšenie dávky sa má odvíjať od stupňa menopauzálnych príznakov ženy a má sa uskutočniť po najmenej 4 týždňoch kontinuálnej liečby Lenzettom. Maximálna denná dávka sú tri odmerané dávky spreju (4,59 mg/deň) podané na predlaktie. Zvýšenie dávky musí schváliť lekár. U pacientok, ktoré majú problémy s podávaním predpísanej dávky na zreteľne sa neprekrývajúce oblasti jedného predlaktia, sa môže Lenzetto podávať aj na dané oblasti druhého predlaktia alebo na oblasti vnútorného stehna.

Na začatie a pokračovanie liečby postmenopauzálnych príznakov má byť použitá najnižšia účinná dávka počas najkratšej doby trvania liečby (pozri tiež časť 4.4).

Pokiaľ sa po zvýšení dávky stupeň menopauzálnych príznakov ženy nezníži, pacientka má byť prestavená na počiatočnú dávku.

U pacientok má byť opakované, v klinicky vhodných intervaloch (napr. 3-mesačných až 6-mesačných), hodnotená potreba pokračovania liečby (pozri časť 4.4).

Ak je estrogén predpísaný postmenopauzálny žene s maternicou, má sa taktiež začať liečba gestagénom schváleným pre pridanie k liečbe estrogénom, aby sa znížilo riziko rakoviny endometria. Má sa podávať iba gestagén schválený pre pridanie k liečbe estrogénom.

#### Ženy s maternicou

U žien s intaktnou maternicou treba liek kombinovať s gestagénom schváleným pre pridanie k liečbe estrogénom s kontinuálnou sekvenčnou dávkovacou schémou: estrogén je dávkovaný kontinuálne. Gestagén je sekvenčným spôsobom pridávaný po dobu najmenej 12 až 14 dní v každom 28-dňovom cykle.

Pacientkam bez predchádzajúcej skúsenosti s liečbou a pacientkam, ktoré prechádzajú z inej HSL (cyklickej, sekvenčnej alebo kontinuálnej kombinovanej), je potrebné poradiť ako liečbu začať. V období, kedy sa estrogén kombinuje s gestagénom, môže nastať krvácanie z vysadenia lieku. Nový 28-dňový cyklus začína bez pauzy.

#### Ženy bez maternice

Pokiaľ nie je predtým diagnostikovaná endometrióza, neodporúča sa ženám bez maternice pridávať gestagén.

#### Ženy s nadváhou a obezitou

Podľa istých obmedzených údajov sa miera a rozsah absorpcie Lenzetta môžu znížiť u žien s nadváhou a obezitou. Počas trvania liečby môže byť potrebná úprava dávky Lenzetta. Úpravu dávky má schváliť lekár.

#### Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Lenzetta u pediatrickej populácie.

#### Vynechanie dávky

Ak sa na podanie dávky zabudlo, pacientka si má zabudnutú dávku podať ihneď, ako si na to spomenie a ďalšiu dávku si má podať v obvyklom čase. Ak už je takmer čas na podanie ďalšej dávky, pacientka má vynechať zabudnutú dávku a ďalšiu dávku si má podať v obvyklom čase. Ak bola vynechaná jedna alebo viac dávok, je potrebné jedno spriechodňovacie streknutie s nasadeným uzáverom. Zabudnutie dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť náhleho krvácania alebo špinenia.

#### Spôsob podávania

Nádobu treba pri podávaní aerodisperzie držať vzpriamene vo vertikálnej polohe. Pred prvým použitím nového aplikátora je potrebné pumpičku spriechodniť aplikovaním troch strekov do uzáveru.

Denná dávka je jedna odmeraná dávka streknutá na vnútornú stranu predlaktia. Ak sú ako denná dávka predpísané dve alebo tri streknutia, treba ich aplikovať na priľahlé neprekrývajúce sa oblasti o ploche 20 cm<sup>2</sup> (vedľa seba) na vnútornom povrchu predlaktia, medzi lakt'om a zápästím, dávku treba nechať zaschnúť počas približne 2 minút.

Ženy si majú miesto podania prekryť oblečením, ak by ďalšia osoba mohla po zaschnutí spreju prísť do kontaktu s touto oblasťou kože. Miesto podania sa nemá umývať počas 60 minút. Nedovoľte inej osobe dotknúť sa miesta podania počas 60 minút od podania.

Pacientky majú byť informované, že deti nesmú prísť do kontaktu s oblasťou tela, na ktorú bol nastriekaný/aplikovaný sprej s obsahom estradiolu (pozri časť 4.4). Ak príde dieťa do kontaktu s časťou predlaktia, kde bola podaná dávka aerodisperzie Lenzetto, koža dieťaťa sa musí čo najskôr umyť vodou a mydlom.

Štúdie naznačujú, že v porovnaní s aplikáciou na vnútorný povrch predlaktia, absorpcia estradiolu je podobná, ak sa Lenzetto aplikuje na kožu stehna, ale je nižšia pri aplikácii na kožu brucha.

Ak sa liek používa podľa pokynov, každé streknutie dodá na kožu rovnaké množstvo liečiva bez ohľadu na rozdielny tvar alebo vzor rozprášenia na koži.

#### Zvýšená teplota kože

Pri skúmaní účinku zvýšenej teploty okolia na Lenzetto sa nepozoroval klinicky významný rozdiel v rozsahu absorpcie Lenzetta. Napriek tomu by malo byť Lenzetto používané opatrne v extrémnych teplotných podmienkach, ako napr. pri opaľovaní alebo saunovaní.

#### Aplikovanie opaľovacieho krému

Ak sa približne hodinu po podaní Lenzetta aplikuje opaľovací krém, absorpcia estradiolu sa zníži o 10 %. Ak sa približne hodinu pred podaním Lenzetta aplikuje opaľovací krém, nebol pozorovaný žiadny rozdiel v absorpcii (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Potvrdená, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka;
- Potvrdené alebo suspektné estrogén - dependentné zhubné nádory (napr. rakovina endometria);
- Nediagnostikované krvácanie z pošvy;
- Neliečená hyperplázia endometria;
- Predchádzajúca alebo súčasná žilová tromboembólia (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia),
- Známe trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4);
- Aktívne alebo nedávno prekonané arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angína pectoris, infarkt myokardu);
- Akútne alebo prekonané ochorenie pečene, ak pečeňové testy stále nedosiahli normálne hodnoty,
- Porfýria;
- Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Liečba postmenopauzálnych symptómov s HSL sa má začať len pri príznakoch, ktoré majú nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť aspoň raz ročne starostlivo posúdené riziko a prínos a v HSL sa má pokračovať len tak dlho, pokiaľ prínos prevažuje nad rizikom.

Dôkazy o rizikách HSL v liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Vzhľadom na nízku úroveň absolútneho rizika u mladších žien môže byť však pomer prínosu a rizika priaznivejší ako u starších žien.

#### Lekárske vyšetrenie/sledovanie

Pred začatím alebo obnovením HSL musí byť vykonaná úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Lekárske vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) by sa mali riadiť touto anamnézou, kontraindikáciami a upozorneniami pri používaní. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie sa prispôsobuje jednotlivkej pacientke. Ženy majú byť poučené, aby všetky zistené zmeny na prsníkoch oznámili lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri nižšie „Rakovina prsníka“). Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografie, sa majú vykonávať

v súlade so súčasne akceptovanou skríningovou praxou a modifikované podľa klinických potrieb jednotlivcej pacientky.

#### Stavy, ktoré si vyžadujú dohľad

Ak je prítomný akýkoľvek z nasledujúcich stavov, príp. sa objavil predtým a/alebo sa zhoršil počas tehotenstva, alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby, je treba pacientku pozorne sledovať. Je treba mať na pamäti, že tieto stavy sa môžu opakovať alebo zhoršiť počas liečby Lenzettom, najmä:

- Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických ochorení (pozri nižšie)
- Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti nádoru prsníka
- Hypertenzia
- Ochorenie pečene (napr. adenóm pečene)
- Diabetes s postihnutím ciev alebo bez neho
- Cholelitiáza
- Migréna alebo (silné) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)
- Epilepsia
- Astma
- Otokleróza.

#### Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba musí byť ukončená v prípade objavenia sa kontraindikácie a v nasledujúcich prípadoch:

- Žltacka alebo zhoršenie pečeneových funkcií
- Významné zvýšenie krvného tlaku
- Nový výskyt migrenóznych bolestí hlavy
- Gravidita

#### Hyperplázia endometria a rakovina

U žien s intaktnou maternicou je zvýšené riziko hyperplázie endometria a rakoviny, ak sú estrogény podávané samostatne dlhšiu dobu. V závislosti od dĺžky liečby a dávky estrogénov bolo hlásené 2- až 12-násobne zvýšené riziko rakoviny maternice u žien užívajúcich samotné estrogény v porovnaní s neužívajúcimi ženami (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže pretrvať zvýšené riziko po dobu najmenej 10 rokov.

Pridanie gestagénov počas cyklu najmenej 12 dní za mesiac/28-dňový cyklus alebo kontinuálna liečba kombináciou estrogén-gestagén u nehysterektomizovaných žien zabraňuje zvýšenému riziku, ktoré je spojené s HSL so samotnými estrogénmi.

Pre Lenzetto endometriálna bezpečnosť pridaných gestagénov nebola skúmaná.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť náhle krvácanie a špinenie. Ak sa náhle krvácanie alebo špinenie objaví po určitom čase počas liečby alebo pretrváva po prerušení liečby, musí byť zistená príčina a vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu endometria na vylúčenie malignity endometria.

Nekontrolovaná estrogénová stimulácia môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii vo zvyškových ohniskách endometriózy. Z tohto dôvodu pridávanie gestagénov k estrogénovej substituúnej liečbe sa má zvážiť u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu kvôli endometrióze, ak je známe, že majú reziduálnu endometriózu.

#### Karcinóm prsníka

Celkové údaje dokazujú zvýšenie rizika karcinómu prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén alebo len estrogén, ktoré je závislé od dĺžky užívania HSL.

### Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba

- Randomizované, placebom kontrolované skúšanie Women's Health Initiative (WHI) a meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií sú konzistentné, pokiaľ ide o zvýšené riziko karcinómu prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén, ktoré je zjavné asi po 3 (1 – 4) rokoch (pozri časť 4.8).

### Samotná estrogénová liečba

- WHI štúdia nezistila žiadne zvýšenie rizika karcinómu prsníka u žien po hysterektómii užívajúcich samotnú estrogénovú HSL. V observačných štúdiách bolo väčšinou hlásené malé zvýšenie rizika diagnostikovania rakoviny prsníka, ktoré je nižšie ako to, ktoré sa zistilo u žien užívajúcich kombinácie estrogén-gestagén (pozri časť 4.8).

Výsledky rozsiahlej meta-analýzy preukázali, že po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom zníži a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od trvania predchádzajúceho používania HSL. Ak sa HSL používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávajúť 10 rokov alebo viac.

HSL, hlavne kombinovaná estrogén-gestagénová liečba zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže mať nepriaznivý vplyv na rádiologickú detekciu karcinómu prsníka.

### Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a gestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje.

Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI) naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

### Žilový tromboembolizmus

- HSL je spojená s 1,3- až 3-násobným rizikom rozvinutia žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia. Objavenie sa takýchto prípadov je pravdepodobnejšie v prvom roku užívania HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).
- Pacientky so známymi trombofilickými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže prispievať k tomuto riziku. HSL je preto kontraindikovaná u týchto pacientok (pozri časť 4.3).
- Všeobecne známe rizikové faktory VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhú imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistuje žiadny jednotný názor na možnú úlohu varikózných žíl pri VTE.  
U všetkých pacientov po operácii sa má pamätať na profylaktické opatrenia na predchádzanie VTE po operáciách. Ak nasleduje dlhodobá imobilizácia po elektívnej chirurgii, odporúča sa dočasné prerušenie HSL na 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba má byť obnovená až po úplnej mobilizácii pacientky.
- U žien, ktoré nemajú VTE v osobnej anamnéze, ale ktoré majú príbuzných prvého stupňa s výskytom trombózy v mladom veku, sa po starostlivom zvážení môže uvažovať o skríningu, berúc do úvahy jeho limity (iba časť trombofilických defektov je identifikovaná skríningom). Ak je identifikovaná trombofilická porucha, ktorá sa vylučuje s trombózou u rodinných príslušníkov alebo je „závažná“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C, alebo kombinácia defektov), HSL je kontraindikovaná.
- U žien na dlhodobej antikoagulačnej liečbe sa vyžaduje starostlivé posúdenie prínosu/rizika užívania HSL.
- Ak sa po začatí liečby vyvinie VTE, musí sa užívanie lieku prerušiť. Pacientkam má byť odporúčané, aby ihneď kontaktovali svojho lekára v prípade, že spozorujú možné tromboembolické príznaky (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť na hrudníku, dýchavičnosť).

### Ischemická choroba srdca (ICHS)

V randomizovaných kontrolovaných štúdiách nie je žiaden dôkaz o ochrane pred infarktom myokardu u žien s existujúcim ochorením ICHS alebo bez ICHS, ktoré dostávali kombinovanú estrogén-gestagénovú alebo samotnú estrogénovú HSL.

#### *Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba*

Relatívne riziko ICHS počas užívania kombinovanej estrogén-gestagénovej HSL je mierne zvýšené. Nakoľko základné riziko ICHS silne závisí od veku, počet prípadov ICHS v dôsledku užívania estrogén-gestagénovej HSL je veľmi nízke u zdravých žien v období blížiacej sa menopauzy, ale bude rásť s vekom.

#### *Samotná estrogénová liečba*

Randomizované kontrolované údaje nepokazujú na zvýšené riziko ICHS u žien po hysterektómii liečených samotnými estrogénmi.

### Ischemická cievna mozgová príhoda

Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba a liečba samotnými estrogénmi sú spojené až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Toto relatívne riziko sa nemení vekom alebo časom od menopauzy. Avšak, nakoľko základné riziko mozgovej príhody silne závisí od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL, bude rásť s vekom (pozri časť 4.8).

### Poruchy videnia

Retinálna cievna trombóza bola hlásená u žien užívajúcich estrogény. Ak došlo k náhlej čiastočnej alebo úplnej strate zraku, alebo náhlemu nástupu proptózy, dvojitého videnia, alebo migrény, musí byť liečba ihneď ukončená po dobu vyšetrovania. Ak vyšetrenie odhalí papilloedém alebo retinálne cievne lézie, liečba estrogénmi má byť trvalo ukončená.

### Zvýšenie ALT

Počas klinických skúšaní s kombinovaným liečebným režimom proti vírusu hepatitídy C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho, sa u žien používajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC (kombinovaná hormonálna antikoncepcia/liečba), významne častejšie vyskytli zvýšenia ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Okrem toho sa u pacientov liečených glecaprevirom/pibrentasvirom pozorovalo zvýšenie ALT aj u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC. Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol, ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT podobnú ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény, avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glekaprevir/pibrentasvir potrebná opatrnosť, pozri časť 4.5.

### Iné stavy

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín, a preto je potrebné starostlivo sledovať pacientky so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného alebo získaného angioedému.

Ženy s už skôr existujúcou hypertriglyceridémiou majú byť pozorne sledované počas liečby estrogénom alebo HSL, pretože v zriedkavých prípadoch bol počas liečby estrogénmi pri tomto stave hlásený veľký nárast triglyceridov v plazme, čo viedlo k pankreatitíde.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (TBG), čo spôsobuje zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako jód viazaný na bielkovinu (PBI), hladiny T4 (na kolóne alebo rádioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (rádioimunoanalýzou). Absorpcia T3 je znížená odzrkadľujúc

zvýšený TBG. Koncentrácie voľných T4 a T3 sú nezmenené. Ostatné viažuce bielkoviny môžu byť v sére zvýšené, napr. kortikoid viažuci globulín (CBG), pohlavný hormón viažuci globulín (SHBG) vedúce k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov, príp. pohlavných steroidov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie bielkoviny plazmy môžu byť zvýšené (substrát angiotenzinogén/renín, alfa 1 antitrypsín, ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú dôkazy o zvýšení rizika mozgovej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálnu kombinovanú liečbu alebo HSL so samotnými estrogénmi po 65. roku života.

#### Aplikovanie opaľovacieho krému

Ak sa opaľovací krém aplikuje približne hodinu po podaní Lenzetta, absorpcia estradiolu sa môže znížiť o 10 %. Vplyv na absorpciu sa nepozoroval pri aplikovaní opaľovacieho krému približne hodinu pred podaním Lenzetta (pozri časť 5.2).

#### Zvýšená teplota kože

Pri skúmaní účinku zvýšenej teploty okolia sa pozoroval približne 10 %-ný rozdiel v absorpcii Lenzetta. Neočakáva sa, že by bol tento rozdiel klinicky významný pri dennom podávaní Lenzetta (pozri časť 5.2). Napriek tomu by malo byť Lenzetto používané opatrne v extrémnych teplotných podmienkach, ako pri opaľovaní alebo saunovaní.

#### Pediatrická populácia

##### *Potenciálny prenos estradiolu na deti*

Sprej s obsahom estradiolu sa môže náhodne preniesť na deti z oblasti kože, na ktorú bol nastriekaný.

Po uvedení lieku na trh bol hlásený vývin prsníkov a nárast prsnej hmoty u predpubertálnych dievčat, predčasná puberta, gynekomastia, a nárast prsnej hmoty u predpubertálnych chlapcov ako následok neúmyselnej sekundárnej expozície spreju s obsahom estradiolu. Vo väčšine prípadov sa tento stav upravil po odstránení expozície estradiolu.

Pacientky treba poučiť:

- nedovoliť ostatným, najmä deťom, prísť do kontaktu s exponovanou oblasťou kože a v prípade potreby zakryť miesto aplikácie odevom. V prípade kontaktu je potrebné kožu dieťaťa čo najskôr umyť mydlom a vodou.
- poradiť sa s lekárom v prípade prejavov a symptómov (vývoj prsníkov alebo iné sexuálne zmeny) u dieťaťa, ktoré mohlo byť náhodne vystavené spreju s obsahom estradiolu.

V prípade možnosti neúmyselnej sekundárnej expozície Lenzettu, lekár má určiť príčinu abnormálneho pohlavného vývoja u dieťaťa. Ak sa zistilo, že neočakávaný vývoj prsníkov alebo zmeny sú dôsledkom neúmyselnej expozície Lenzettu, mal by lekár žene poradiť ako vhodne používať a manipulovať s Lenzettom v prítomnosti detí. V prípade, že podmienky pre bezpečné použitie nemôžu byť splnené, treba zvážiť ukončenie liečby Lenzettom.

#### Pomocná látka

Tento liek obsahuje 65,47 mg alkoholu (etanol) v každej dávke, čo zodpovedá 72,74 % m/V.

Môže vyvolať pocit pálenia na poškodenej koži.

Výrobky na báze alkoholu sú horľavé. Uchovávajú mimo ohňa. Počas aplikácie lieku sa treba vyvarovať kontaktu s nechráneným plameňom, zapálenými cigaretami alebo niektorými horúcimi zariadeniami (napríklad sušič vlasov), až kým dávka na koži nezaschne.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Metabolizmus estrogénov môže byť zvýšený, ak sú súčasne podávané látky, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy metabolizujúce liek, konkrétne enzýmy cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva

(napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory, naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, ak sú podávané súčasne so steroidnými hormónami. (Tradičné) rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov (a gestagénov).

Pri transdermálnom podávaní je zabránené efektu prvého prechodu pečeňou, následkom čoho môžu byť transdermálne podávané estrogény (a gestagény) HSL v porovnaní s perorálnymi hormónami menej ovplyvnené induktormi enzýmov.

Klinicky zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénov môže zapríčiniť zníženie účinku a zmeny v intenzite maternicového krvácania.

Účinok HSL s estrogénmi na iné lieky

Ukázalo sa, že hormonálne kontraceptíva obsahujúce estrogény významne znižujú plazmatické koncentrácie lamotrigínu pri súbežnom podávaní v dôsledku indukcie glukuronidácie lamotrigínu. To môže znížiť kontrolu záchvatov. Hoci sa potenciálna interakcia medzi hormonálnou substitučnou liečbou a lamotrigínom neskúmala, očakáva sa, že existuje podobná interakcia, ktorá môže viesť k zníženiu kontroly záchvatov u žien užívajúcich oba lieky súčasne.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s kombinovaným liečebným režimom proti HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho, sa u žien používajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC, významne častejšie vyskytli zvýšenia ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol, ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT podobnú ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény, avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich tieto iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glekaprevir/pibrentasvir potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Lenzetto nie je indikované počas gravidity. Ak sa gravidita zistí počas liečby Lenzettom, liečba musí byť okamžite prerušená.

Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií popisujúce neúmyselnú expozíciu plodu estrogénmi nepreukázali teratogénne alebo fetotoxické účinky.

Dojčenie

Lenzetto nie je indikované počas laktácie.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neboli vykonané žiadne štúdie vplyvu Lenzetta na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

V 12-týždňovej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií Lenzetta u 454 žien, 80-90 % žien, ktorým bolo podávané liečivo, podstúpilo najmenej 70 dní liečby a 75-85 % žien, ktorým bolo podávané placebo, podstúpilo aspoň 70 dní liečby.



Nežiaduce účinky sú uvedené podľa orgánových tried a častosti výskytu podľa MedDRA nasledovnej konvencie: Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabuľka 1: Hlásené nežiaduce účinky**

| <b>Trieda orgánových systémov (MedDRA 12.0)</b>                   | <b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>  | <b>Menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                       | <b>Zriedkavé (<math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b> |
|---|---|--|--|
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                                 |   | reakcia z precitlivosti  |  |
| <b>Psychické poruchy</b>  |   | depresívna nálada, nespavosť   | úzkosť, zníženie libida, zvýšenie libida                                     |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                                  | bolesť hlavy  | závrat   | migréna  |
| <b>Poruchy oka</b>  |   | poruchy videnia  | neznášanlivosť kontaktných šošoviek  |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                                   |   | vertigo  |  |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>                          |   | palpitácie   |  |
| <b>Poruchy ciev</b>   |   | hypertenzia  |  |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                        | bolesť brucha, nauzea   | hnačka, dyspepsia  | nadúvanie, vracanie  |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          | vyrážka, pruritus   | erythema nodosum, žihľavka, podráždenie kože   | hirzutizmus, akné  |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |   | myalgia  | kŕče svalov  |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   | bolestivosť prsníkov, citlivosť prsníkov, maternicové/vaginálne krvácanie, vrátane špinenia, metrorágia | zmena farby prsníkov, výtok z prsníkov, cervikálny polyp, endometriálna hyperplázia, ovariálna cysta, vaginitída | dysmenorea, predmenštruačný syndróm, zväčšenie prsníkov                      |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 |   | edém, axilárna bolesť  | únava  |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                           | zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti  | zvýšenie hladiny gamma-glutamyl-transferázy, zvýšenie hladiny cholesterolu v krvi                                |  |

Po uvedení lieku na trh boli ďalej hlásené nasledujúce nežiaduce príhody:

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

- Alopecia
- Chloazma
- Zmena farby kože

Riziko karcinómu prsníka

- Až 2-násobne zvýšené riziko diagnózy karcinómu prsníka je hlásené u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-gestagénovú liečbu počas viac ako 5 rokov.
- Zvýšené riziko u žien užívajúcich samotnú liečbu estrogénmi je nižšie ako u tých, ktoré užívajú estrogén-gestagénové kombinácie.
- Úroveň rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).
- Uvedené sú odhady absolútneho rizika na základe výsledkov najväčšieho randomizovaného, placebom kontrolovaného skúšania (štúdia WHI) a najväčšej meta-analýzy prospektívnych epidemiologických štúdií.

**Najväčšia meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií - Odhadované dodatočné riziko karcinómu prsníka po 5 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Vek pri začatí HSL (roky)                   | Výskyt na 1 000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas 5 rokov (50 – 54 rokov)* | Pomer rizika | Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL po 5 rokoch |
|---|--|--------------|--|
| <b>HSL obsahujúca len estrogény</b>         |  |              |  |
| 50  | 13,3   | 1,2          | 2,7  |
| <b>Liečba kombináciou estrogén-gestagén</b> |  |              |  |
| 50  | 13,3   | 1,6          | 8,0  |

\*Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

**Odhadované dodatočné riziko karcinómu prsníka po 10 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Vek pri začatí HSL (roky)                   | Výskyt na 1 000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 10 rokov (50 – 59 rokov)* | Pomer rizika | Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL po 10 rokoch |
|---|---|--------------|---|
| <b>HSL obsahujúca len estrogény</b>         |   |              |   |
| 50  | 26,6  | 1,3          | 7,1   |
| <b>Liečba kombináciou estrogén-gestagén</b> |   |              |   |
| 50  | 26,6  | 1,8          | 20,8  |

\*Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

**US WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku karcinómu prsníka po 5 rokoch užívania**

| Vek (roky) | Incidencia počas 5 rokov na 1 000 žien, ktorým bolo | Pomer rizika a 95 % CI | Ďalšie prípady za 5 rokov na 1 000 žien, ktoré |
|------------|---|------------------------|--|
|------------|---|------------------------|--|

|   | podávané placebo, |               | užívali HSL (95 % CI)   |
|---|-------------------|---------------|-------------------------|
| <b>CEE samotné estrogény</b>  |                   |               |                         |
| 50-79   | 21                | 0,8 (0,7-1,0) | -4 (-6-0)* <sup>2</sup> |
| <b>CEE+MPA estrogén-gestagén<sup>‡</sup></b>  |                   |               |                         |
| 50-79   | 17                | 1,2 (1,0-1,5) | 4 (0-9)                 |
| <p>*<sup>2</sup> WHI štúdia u žien bez matrice, ktoré nevykazujú zvýšené riziko karcinómu prsníka.<br/> <sup>‡</sup> Ak bola analýza obmedzená na ženy, ktoré neužívali HSL pred štúdiou, nezistilo sa zjavne zvýšené riziko počas prvých 5 rokov liečby: po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré neužívali HSL.<br/> CEE - Konjugovaný kónský estrogén<br/> MPA - Medroxyprogesterón acetát</p> |                   |               |                         |

### **Riziko karcinómu endometria**

#### Postmenopauzálne ženy s maternicou

Riziko karcinómu endometria je asi 5 na každých 1 000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL.

U žien s maternicou sa užívanie HSL so samotnými estrogénmi neodporúča, pretože zvyšuje riziko vzniku karcinómu endometria (pozri časť 4.4).

V závislosti od dĺžky užívania samotných estrogénov a dávky estrogénov, nárast rizika karcinómu endometria sa v epidemiologických štúdiách menil v rozsahu od 5 do 55 ďalších prípadov na každých 1 000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie gestagénu k liečbe samotnými estrogénmi počas najmenej 12 dní cyklu môže zabrániť tomuto zvýšenému riziku. V štúdií Million Women Study užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL počas 5 rokov nezvyšilo riziko karcinómu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### **Ovariálny karcinóm**

Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a gestagénu sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm (pozri časť 4.4).

Pri metaanalýze z 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko výskytu ovariálneho karcinómu u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43; 95% IS 1,31 - 1,56). U žien vo veku 50 - 54 rokov, ktoré užívajú HSL počas piatich rokov, pripadá na 2 000 žien približne jeden prípad navyše. Približne u dvoch žien z 2 000 vo veku 50 - 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm.

### **Riziko vzniku žilovej tromboembólie**

HSL je spojená s 1,3- až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika výskytu žilovej tromboembólie (VTE), t.j. hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvom roku užívania HSL (pozri časť 4.4). Výsledky WHI štúdií sú uvedené nižšie:

#### **WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku VTE po 5 rokoch užívania**

| Vek (roky)                                     | Incidencia za 5 rokov na 1 000 žien, ktorým bolo podávané placebo | Pomer rizika a 95 % CI | Ďalšie prípady na 1 000 žien, ktoré užívali HSL |
|--|---|------------------------|---|
| <b>Perorálne samotné estrogény<sup>3</sup></b> |   |                        |   |
| 50-59  | 7   | 1,2 (0,6-2,4)          | 1 (-3-10)                                       |
| <b>Perorálna kombinácia estrogén-gestagén</b>  |   |                        |   |
| 50-59  | 4   | 2,3 (1,2-4,3)          | 5 (1-13)  |

<sup>3</sup> Štúdia so ženami bez matrice

### **Riziko vzniku ischemickej choroby srdca**

- Riziko vzniku ischemickej choroby srdca je mierne vyššie u žien vo veku nad 60 rokov, ktoré užívajú kombinovanú estrogén-gestagénovú HSL (pozri časť 4.4).

### **Riziko vzniku ischemickej cievnej mozgovej príhody**

- Užívanie samotných estrogénov a estrogén-gestagénová liečba je spojená až s 1,5-násobným nárastom relatívneho rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody sa nezvýšilo počas užívania HSL.
- Toto relatívne riziko sa nemení vekom alebo dĺžkou užívania, ale keďže je prvotné riziko silne závislé od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL, bude stúpať s vekom, pozri časť 4.4.

### **WHI kombinované štúdie – Dodatočné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody<sup>4</sup> po 5 rokoch užívania**

| <b>Vek (roky)</b> | <b>Incidencia za 5 rokov na 1 000 žien, ktorým bolo podávané placebo</b> | <b>Pomer rizika a 95 % CI</b> | <b>Ďalšie prípady za 5 rokov na 1 000 žien, ktoré užívali HSL</b> |
|-------------------|--|-------------------------------|---|
| 50-59             | 8  | 1,3 (1,1-1,6)                 | 3 (1-5)   |

<sup>4</sup> Bez diferenciacie medzi ischemickou a hemoragickou cievnu mozgovou príhodou.

Nasledujúce ďalšie nežiaduce reakcie boli tiež hlásené pri liečbe estrogénom a/alebo gestagénom: angioedém, anafylaktoidné/anafylaktické reakcie, intolerancia glukózy, depresia, poruchy nálady, podráždenosť, exacerbácia chorey, exacerbácia epilepsie, demencia (pozri časť 4.4), exacerbácia astmy, cholestatická žltacka, zvýšený výskyt ochorení žľáz, pankreatitída, rozšírenie pečenej hemangiómov, chloazma alebo melazma, ktoré môžu pretrvávajúť po prerušení liečby; multiformný erytém, hemoragické erupcie, strata vlasov na hlave, bolesť kĺbov, galaktorea, fibrocystické zmeny prsníkov, zväčšenie veľkosti maternicových leiomyómov, zmena množstva sekrétu krčka maternice, zmeny krčkového ektropia, vaginálna kandidóza, hypokalcémia (už existujúci stav).

#### **Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

Účinky po akútnom požití veľkých dávok liekov s obsahom estrogénov neboli hlásené. Predávkovanie estrogénmi môže spôsobiť nauzeu a vracanie, citlivosť prsníkov, závraty, bolesť brucha, ospalosť/únavu a u žien sa môže objaviť krvácanie z vysadenia lieku. Liečba predávkovania pozostáva z prerušenia podávania Lenzetta as vhodnej symptomatickej liečby.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, Estrogény, Prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné; Estradiol, ATC kód: G03CA03

Lenzetto poskytuje systémovú estrogénovú substitučnú terapiu uvoľnením estradiolu, hlavného estrogénového hormónu vylučovaného vaječníkmi. Liečivo, syntetický 17- $\beta$ -estradiol, je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. Nahrádza stratu produkcie estrogénu u žien v menopauze a zmierňuje postmenopauzálne príznaky.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Pri aplikácii Lenzetta na kožu bola priemerná doba schnutia 90 sekúnd (medián = 67 sekúnd).

V štúdií s viacerými dávkami boli ženy po menopauze liečené počas 14 dní s jedným, dvomi alebo tromi 90 mikrolitrovými streknutiami Lenzetta na vnútorné predlaktie. Sérové koncentrácie estradiolu dosiahli rovnovážny stav po 7-8 dňoch aplikácie Lenzetta.

Po rannom podaní zostali hladiny v krvi relatívne stabilné a v terapeutickom rozsahu počas 24 hodín po podaní, hladiny dosiahli vrchol medzi 2. a 6. hodinou rannou.

V klinickej štúdií boli ženy po menopauze liečené počas 12 týždňov s jedným, dvomi alebo tromi 90-mikrolitrovými streknutiami Lenzetta na vnútorné predlaktia a hladiny estradiolu v krvi boli merané v týždni 4, 8 a 12. Expozícia estradiolu sa zvýšila zvyšovaním dávky (jeden, dva a tri streknutia, v tomto poradí), ale nárast bol o niečo nižší ako úmerný dávke.

Farmakokinetické parametre pre estradiol a estrón z jedného, dvoch alebo troch 90-mikrolitrových streknutí Lenzetta boli ďalej skúmané v klinickej štúdií a sú popísané v Tabuľke 2.

**Tabuľka 2. Farmakokinetické parametre v deň 14 (Neupravené pre východiskové hodnoty) upravené pre východiskové hodnoty)**

| FK Parameter <sup>1</sup> | Počet denných streknutí Lenzetta |                          |                          |
|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                           | 1 streknutie<br>(N = 24)         | 2 streknutia<br>(N = 23) | 3 streknutia<br>(N = 24) |
| Estradiol (pg/ml)         |                                  |                          |                          |
| C <sub>max</sub>          | 31,2                             | 46,1                     | 48,4                     |
| C <sub>min</sub>          | 10,3                             | 16,4                     | 18,9                     |
| C <sub>priemer</sub>      | 17,8                             | 28,2                     | 29,5                     |
| Estrón (pg/ml)            |                                  |                          |                          |
| C <sub>max</sub>          | 47,1                             | 58,4                     | 67,4                     |
| C <sub>min</sub>          | 29,0                             | 39,0                     | 44,1                     |
| C <sub>priemer</sub>      | 35,5                             | 48,7                     | 54,8                     |

<sup>1</sup> Všetky vyjadrené hodnoty sú geometrickými prostriedkami.

Druhá farmakokinetická štúdia hodnotila sérové koncentrácie estradiolu u 20 žien po menopauze liečených počas 18 dní s tromi 90-mikrolitrovými streknutiami Lenzetta na vnútorné predlaktie. V tejto štúdií nebol preukázaný žiadny významný rozdiel v absorpcii estradiolu pri aplikovaní opaľovacieho krému jednu hodinu pred aplikáciou Lenzetta. Pri aplikovaní opaľovacieho krému jednu hodinu po aplikácii Lenzetta došlo k približne 10 %-nému zníženiu absorpcie estradiolu (pozri časť 4.4).

Štúdie naznačujú, že v porovnaní s aplikovaním na vnútorný povrch predlaktia, absorpcia estradiolu je podobná, ak sa Lenzetto aplikuje na kožu stehna, ale je nižšia po aplikácii na kožu brucha.

### Prenos estradiolu počas podávania Lenzetta

V klinickej štúdií u 20 žien po menopauze, ktoré boli liečené tromi 90-mikrolitrovými streknutiami transdermálnej aerodisperzie s obsahom estradiolu (1,53 mg/streknutie) na ich vnútorné predlaktie raz denne, bolo hodnotené riziko prenosu lieku pri dotyku predlaktia s vnútorným predlaktím muža počas 5 minút hodinu po podaní liečby. V priebehu klinickej štúdie nebol pozorovaný žiadny významný prenos estradiolu. Pre prenos do jednej hodiny nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.4).

### Zvýšená teplota kože

Štúdia biologickej dostupnosti hodnotila vplyv zvýšenej teploty okolia u 24 zdravých žien po menopauze s 2 streknutiami na predlaktí. V tejto štúdií, zvýšenie teploty okolia na 35 °C počas 4 hodín

spôsobilo podobnú rýchlosť a rozsah absorpcie s rozdielmi približne 10 % v porovnaní s údajmi získanými pri izbovej teplote.

#### Ženy s nadváhou a obezitou

Komparatívna štúdia biologickej dostupnosti pri podaní jednej dávky sa uskutočnila na vyhodnotenie vplyvu obezity na absorpciu. Štúdia bola vykonaná pre porovnanie rýchlosti a rozsahu absorpcie estradiolu 1,53 mg/streknutie (90 mikrolitrov) u obéznych žien a žien s normálnou hmotnosťou za normálnych teplotných podmienok po aplikácii dvoch streknutí na predlaktie. Na základe bodového odhadu východiskových hodnôt upraveného nekonjugovaného estradiolu a nekonjugovaného estrónu sú rozsah a rýchlosť absorpcie približne o 33-38 % a 15-17 % nižšie, zatiaľ čo medián vrcholu absorpcie je pozorovaný 12 až 14 hodín skôr. Pre východiskové hodnoty upraveného celkového estrónu je u obéznych žien po menopauze rozsah absorpcie približne o 7 % nižší a rýchlosť absorpcie približne o 22 % vyššia.  $T_{max}$  v tejto analýze je u obéznych žien po menopauze oneskorený o približne 6 hodín.

#### Distribúcia

Estrogény cirkulujú v krvi do značnej miery viazané na globulín viažuci pohlavný hormón (SHBG) a na albumín.

#### Biotransformácia

Estradiol je reverzibilne konvertovaný na estrón, a oba môžu byť konvertované na estriol, ktorý je hlavným metabolitom v moči. Estrogény tiež podstupujú enterohepatálnu recirkuláciu cez sulfátovú a glukuronidovú konjugáciu v pečeni, biliárnu sekréciu konjugátov do čreva a hydrolyzu v čreve s následnou reabsorpciou. U žien po menopauze existuje významná časť cirkulujúcich estrogénov vo forme sulfátových konjugátov, najmä vo forme sulfátu estrónu, ktorý slúži ako cirkulujúci zásobník pre tvorbu aktívnejších estrogénov.

#### Eliminácia

Estradiol, estrón a estriol sú vylučované močom spolu s glukuronidovými a sulfátovými konjugátmi. Sérové koncentrácie estradiolu, estrónu a sulfátu estrónu sa vrátili k východiskovým hodnotám viac ako jeden týždeň po ukončení liečby, akonáhle bol dosiahnutý rovnovážny stav.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Konvenčné štúdie všeobecných údajov o toxicite neodhalili žiadne dodatočné riziká okrem toho, čo už bolo uvedené v SmPC. Dlhodobé kontinuálne užívanie prírodných a syntetických estrogénov zvyšuje u niektorých živočíšnych druhov častosť výskytu karcinómov prsníka, maternice, krčka maternice, pošvy, semenníkov a pečene (pozri časť 4.4).

Štúdie na zvieratách s estradiolom alebo estradiolvalerátom preukázali embryoletálne účinky už pri relatívne nízkych dávkach; malformácie močovej a pohlavnej sústavy a feminizáciu plodov mužského pohlavia.

Oktylsalicylát je obsiahnutý v lieku ako pomocná látka na podporu prieniku do kože. Oktylsalicylát bol roky bežne používaný v komerčných kožných prípravkoch. Napriek tomu, že nie sú k dispozícii žiadne formálne štúdie toxicity oktylsalicylátu, je nepravdepodobné, že by oktylsalicylát predstavoval akékoľvek osobitné nebezpečenstvo pre ľudí, nakoľko akútna perorálna toxicita oktylsalicylátu aj subchronická toxicita po dermálnom alebo perorálnom podaní sú nízke. Testy fototoxicity a fotokontaktná alergia u človeka boli negatívne. Navyše testy mutagenity, klastogenity, fotomutagenity a fotoklastogenity s využitím testovacích systémov na bakteriálnych a tkanivových kultúrach boli negatívne.

Vplyv oktylsalicylátu na ľudskú reprodukciu alebo karcinogénne pôsobenie sú nepravdepodobné, a to na základe štúdií hormonálnej aktivity a genotoxicity s ohľadom na obmedzený prienik oktylsalicylátu

kožou, relatívne malú dávku oktylsalicylátu v lieku (8,5 %) a absenciu akýchkoľvek hlásených účinkov pri rozsiahlom používaní v opaľovacích krémoch a kozmetike.

Hodnotenie enviromentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotenia rizík pre životné prostredie ukázali, že liečivo estradiol hemihydrát môže predstavovať riziko pre vodné prostredie, najmä pre ryby.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Oktylsalicylát  
etanol 96 %

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.  
Spotrebujte do 56 dní od prvého použitia.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neuchovávajú v chladničke alebo mrazničke.

Uchovávajú pri teplote do 25 ° C.  
Obsahuje etanol, ktorý je horľavý. Uchovávajú mimo výhrevných telies, otvoreného plameňa a iných zdrojov požiarov.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Roztok je balený v sklenenej fľaške s pumpičkou odmerávajúcou dávky, ktorá je zabudovaná v plastovom púzdre s kónickým zvonovým otvorom, riadiacim vzdialenosť, uhol a oblasť aplikácie streknutia s odmeranou dávkou.

Jedna nádoba je naplnená 6,5 ml transdermálnej roztokovej aerodisperzie a je navrhnutá tak, aby po spriechodnení pumpičky umožnila podať 56 dávok.

Veľkosti balenia:

Jedna plastová nádoba 6,5 ml (56 dávok)  
Tri plastové nádoby 3 x 6,5 ml (3x56 dávok)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Po podaní 56 dávok musí byť nádobka zlikvidovaná, dokonca aj keď je v nej ešte nejaký zvyškový roztok. Počet podaných dávok (streknutí) sa má zaznačiť do tabuľky na škatuľke. Nakoľko vo vypoužívaných nádobkách zostanú zvyšky lieku, nemali by sa likvidovať domovým odpadom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. (Pozri časť 5.3)

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

56/0382/15-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024