CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lenzetto, 1,53 mg/dawkę, aerozol przezskórny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka dostarcza 90 mikrolitrów produktu leczniczego Lenzetto, aerozol przezskórny, roztwór, w tym 1,53 mg estradiolu (co odpowiada 1,58 mg estradiolu półwodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda dawka zawiera 65,47 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol przezskórny, roztwór.
Klarowny, bezbarwny lub bladożółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w objawowym leczeniu niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie (u kobiet, u których upłynęło co najmniej 6 miesięcy od ostatniej miesiączki lub u których menopauzę wywołano chirurgicznie, a więc u kobiet z zachowaną macicą lub bez macicy).

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Produkt leczniczy Lenzetto stosuje się raz na dobę, jako monoterapię lub jako sekwencyjną terapię ciągłą (w skojarzeniu z progestagenem).

Odmierzoną dawkę roztworu stosuje się raz na dobę na suchą i nieuszkodzoną skórę przedramienia jako dawkę początkową. Na podstawie oceny odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do dwóch odmierzonych dawek na dobę, stosowanych na przedramię. Zwiększenie dawki powinno być uzależnione od stopnia nasilenia objawów menopauzy i należy dokonywać go wyłącznie po upływie co najmniej 4 tygodni leczenia produktem leczniczym Lenzetto. Maksymalna dawka dobowa wynosi 3 odmierzone dawki (4,59 mg/dobę) stosowane na przedramię. Zwiększenie dawki należy wcześniej omówić z lekarzem. W przypadku pacjentek, które mają trudności w stosowaniu przepisanej dawki na odległe, nienakładające się powierzchnie tego samego przedramienia, produkt leczniczy Lenzetto można również stosować na skórę drugiego przedramienia lub na wewnętrzną część uda.

Należy stosować możliwe najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas zarówno podczas rozpoczynania jak i w trakcie leczenia objawów pomenopauzalnych (patrz także punkt 4.4).

Jeśli po zwiększeniu dawki nie nastąpi u kobiety złagodzenie objawów menopauzy, należy wówczas powrócić do uprzednio stosowanej dawki.

Pacjentki powinny przechodzić okresową ocenę stanu zdrowia, jeśli jest to uzasadnione klinicznie (np. w odstępach 3- lub 6-miesięcznych), aby ustalić, czy leczenie jest wciąż konieczne (patrz punkt 4.4).

W przypadku przepisania kobiecie po przebytej menopauzie i z zachowaną macicą produktu leczniczego zawierającego estrogen, należy również rozpocząć równolegle podawanie progestagenu jako dodatku do prowadzonej terapii estrogenowej w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia raka endometrium. Należy podawać wyłącznie progestageny, które są zatwierdzone do stosowania w połączeniu z estrogenem.

U kobiet z zachowaną macicą
U kobiet z zachowaną macicą, produkt leczniczy należy stosować w skojarzeniu z progestagenem wskazanym do stosowania jako dodatek do leczenia estrogenowego w sekwencyjno-ciągłym schemacie dawkowania: estrogen stosuje się w sposób ciągły. Progestagen stosuje się dodatkowo, przez co najmniej 12-14 dni każdego cyklu wynoszącego 28 dni, a więc w sposób sekwencyjny.

Dla pacjentek nie stosujących do tej pory takiego leczenia lub u pacjentek stosujących wcześniej inne rodzaje HTZ (cykliczne, sekwencyjne lub ciągłe skojarzone) należy przeprowadzić instruktaż na temat sposobu jego rozpoczynania.
W okresie jednoczesnego stosowania estrogenu w połączeniu z progestagenem może wystąpić krwawienie z odstawienia. Nowy 28-dniowy cykl leczenia należy rozpocząć bez zachowania przerwy.

U kobiet bez macicy
Nie zaleca się dodawania progestagenu do schematu leczenia u kobiet bez macicy o ile nie postawiono wcześniej u nich diagnozy endometriozy.

Kobiety z nadwagą i otyłe
Istnieją ograniczone dane na temat możliwości zmniejszenia szybkości i stopnia wchłaniania produktu leczniczego Lenzetto u kobiet z nadwagą i otyłością. Podczas leczenia takich osób dawka produktu leczniczego Lenzetto może wymagać dostosowania. Modyfikację dawki należy omówić z lekarzem.

Dzieci i młodzież
Nie istnieje właściwe zastosowanie dla produktu leczniczego Lenzetto u dzieci i młodzieży.

Pominięcie dawki
W przypadku pominięcia dawki, pacjentka powinna przyjąć jak najszybciej pominiętą dawkę, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak pacjentka przypomni sobie o pominiętej dawce w porze przyjmowania kolejnej dawki, nie powinna stosować pominiętej dawki i przyjąć następną o zwykłej porze. W przypadku pominięcia zastosowania jednej lub więcej dawek konieczne jest jedno przygotowawcze rozpylenie leku z zamkniętym wieczkiem. Pominięcie dawki może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia śródcyklicznego i plamienia.

Sposób podawania
Podczas dawkowania należy trzymać pojemnik prosto i w pozycji pionowej. Przed pierwszym użyciem nowego aplikatora należy nacisnąć pompkę trzy razy.

Dawka dobowa to jedna odmierzona dawka aerozolu podawana na wewnętrzną stronę przedramienia. Jeśli dawka dobowa wynosi dwie lub trzy odmierzone dawki, należy je podać na przyległe, nie pokrywające się powierzchnie o wymiarach 20 cm^2, położone na wewnętrznej stronie przedramienia pomiędzy łokciem, a nadgarstkiem. Produkt leczniczy należy pozostawić do wyschnięcia przez około 2 minuty.
W przypadku, gdy inne osoby mogą wejść w kontakt z obszarem skóry po wyschnięciu aerozolu, kobiety powinny przykryć miejsce podania ubraniem. Miejsca podania nie należy myć przez 60 minut.

Należy poinformować pacjentki, że dzieci nie powinny mieć kontaktu z powierzchnią ciała, na którą rozpylono estradiol w postaci aerozolu (patrz punkt 4.4). Jeśli dziecko wejdzie w kontakt z częścią przedramienia, na którą zastosowano produkt leczniczy Lenzetto, skóra dziecka powinna zostać umyta wodą z mydłem najszybciej jak to możliwe.

Wyniki badań wskazują, że w porównaniu ze stosowaniem na wewnętrzną stronę przedramienia, wchłanianie estradiolu jest podobne, gdy produkt leczniczy Lenzetto stosuje się na skórę uda, lecz zmniejszone w przypadku zastosowania na skórę brzucha.

Jeżeli produkt jest stosowany według instrukcji, każda odmierzona dawka dostarcza taką samą ilość substancji czynnej na skórę, niezależnie od różnic w kształcie lub wyglądzie roztworu na skórze.

Podwyższona temperatura skóry
Badano wpływ podwyższonej temperatury otoczenia i nie zaobserwowano klinicznie istotnej różnicy w stopniu wchłaniania produktu leczniczego Lenzetto. Jednakże należy ostrożnie stosować produkt leczniczy Lenzetto w warunkach skrajnych temperatur, takich jak opalanie się lub sauna.

Zastosowanie filtra przeciwsłonecznego
W przypadku stosowania przez pacjentki filtra przeciwsłonecznego 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego Lenzetto, może dojść do zmniejszenia wchłaniania estradiolu o 10%. W przypadku zastosowania filtra przeciwsłonecznego 1 godzinę przed przyjęciem produktu leczniczego Lenzetto nie zaobserwowano wpływu na wchłanianie (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Zdiagnozowany rak piersi, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi;
- Estrogenozależne złośliwe guzy występujące obecnie lub ich podejrzenie (np. rak endometrium);
- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych;
- Nieleczony rozrost endometrium;
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie lub obecnie (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- Zaburzenia krzepnięcia (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- Czynna lub niedawno przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. dusznica, zawał mięśnia sercowego);
- Czynna choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie do czasu powrotu wyników badań czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- Porfiria;
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych, HTZ należy rozpoczynać jedynie w przypadku występowania objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. W każdym przypadku należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka co najmniej raz w roku, a HTZ należy kontynuować jedynie dopóki korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dowody odnośnie ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednakże ze względu na niski poziom bezwzględnego ryzyka u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka dla tej grupy może być bardziej korzystny niż w przypadku kobiet starszych.

Badanie lekarskie, badanie kontrolne
Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania HTZ należy zebrać kompletny wywiad lekarski (osobisty i rodzinny). Badanie lekarskie (w tym narządów miednicy i piersi) należy przeprowadzić w

oparciu o powyższe dane, jak również z uwzględnieniem przeciwwskazań i środków ostrożności. Podczas leczenia, zalecane jest przeprowadzanie okresowych badań kontrolnych, których częstość i rodzaj należy dostosować do wymagań poszczególnych pacjentek. Należy poinstruować pacjentki na temat zmian w piersiach, które powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce (patrz poniżej „Rak piersi"). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednie badania obrazowe, np. mammograficzne, należy przeprowadzać zgodnie z aktualnie przyjętym praktykami, dostosowanymi do potrzeb klinicznych poszczególnych pacjentek.

Stany wymagające nadzoru
W przypadku, gdy występuje którykolwiek z wymienionych stanów, występował w przeszłości i (lub) uległ pogorszeniu podczas ciąży lub w czasie poprzednio prowadzonego leczenia hormonalnego, pacjentkę należy uważnie kontrolować. Należy uwzględnić możliwość nawrotu lub pogorszenia tych stanów podczas leczenia produktem leczniczym Lenzetto, w szczególności:
- Mięśniak gładkokomórkowy (mięśniaki macicy) lub endometrioza;
- Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej);
- Czynniki ryzyka guzów zależnych od estrogenu, np. dziedziczność pierwszego stopnia w raku piersi;
- Nadciśnienie tętnicze;
- Zaburzenia wątroby (np. gruczolak wątroby);
- Cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez nich;
- Kamica żółciowa;
- Migrena lub ciężki ból głowy;
- Toczeń rumieniowaty układowy;
- Rozrost endometrium w wywiadzie (patrz niżej);
- Padaczka;
- Astma;
- Otoskleroza.

Stany wymagające natychmiastowego przerwania leczenia
Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia któregoś przeciwwskazania, a także w następujących sytuacjach:
- Żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby;
- Znaczące zwiększenie wartości ciśnienia tętniczego;
- Nowy epizod migrenowego bólu głowy;
- Ciąża.

Rozrost endometrium i rak
U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu endometrium i raka jest zwiększone podczas podawania estrogenów w monoterapii przez długi okres czasu. Zgłaszane ryzyko wystąpienia raka endometrium u kobiet stosujących wyłącznie estrogeny jest 2- do 12-krotnie większe niż u kobiet nie stosujących takiego leczenia, zależnie od czasu trwania leczenia i dawki estrogenu (patrz punkt 4.8). Po zaprzestaniu leczenia, ryzyko może być w dalszym ciągu zwiększone przez co najmniej 10 lat.

Dodatkowe cykliczne stosowanie progestagenu przez co najmniej 12 dni w miesiącu w 28-dniowym cyklu lub ciągłe stosowanie leczenia skojarzonego estrogenowo-progestagenowego u kobiet z zachowaną macicą zapobiega zwiększonemu ryzyku związanemu z wyłącznie estrogenową HTZ.

Dla produktu leczniczego Lenzetto nie badano ochrony endometrium podczas stosowania z progestagenami.

W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia śródcykliczne i plamienia. Jeżeli krwawienie śródcykliczne lub plamienie pojawia się po upływie pewnego czasu od rozpoczęcia leczenia lub trwa po odstawieniu leczenia, należy wówczas ustalić przyczynę, co może wymagać wykonania biopsji endometrium w celu wykluczenia raka endometrium.

Niezrównoważona stymulacja estrogenowa może prowadzić do wystąpienia stanów przedrakowych lub transformacji nowotworowej w resztkowych ogniskach endometriozy. Dlatego dodanie progestagenów do wyłącznie estrogenowej hormonalnej terapii zastępczej należy rozważać u kobiet, które przeszły zabieg usunięcia macicy z powodu endometriozy, jeśli występuje u nich resztkowa endometrioza.

Rak piersi
Istnieją dowody potwierdzające zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet stosujących skojarzone leczenie estrogenowo-progestagenowe lub wyłącznie estrogenową HTZ. Ryzyko to jest zależne od czasu stosowania HTZ.

Skojarzone leczenie estrogenowo-progestagenowe
- Zarówno w randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (Badanie WHI – ang. *Women's Heath Initiative*), jak również w metaanalizie prospektywnych badań epidemiologicznych pojawił się wspólny wniosek, że istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet stosujących skojarzone leczenie estrogenowo-progestagenowe w HTZ oraz że staje się ono widoczne po 3 (1 - 4) latach stosowania (patrz punkt 4.8).

Leczenie estrogenem w monoterapii
- W badaniu WHI nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet z usuniętą macicą stosujących wyłącznie estrogenową HTZ. W badaniach obserwacyjnych w większości przypadków stwierdzono niewielkie zwiększenie ryzyka diagnozy raka piersi, które jest mniejsze niż u pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogenowo-progestagenowe (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po przerwaniu leczenia dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, a szczególnie leczenie skojarzone estrogenowo-progestagenowe, zwiększa gęstość radiologiczną mammogramów, co może niekorzystnie wpływać na radiologiczne wykrywanie raka piersi.

Rak jajnika
Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi.
Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów. Niektóre inne badania (w tym badanie WHI) sugerowały, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
- HTZ jest związana z 1,3-3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).
- U pacjentek ze stwierdzonymi zaburzeniami krzepnięcia stwierdzono zwiększone ryzyko ŻChZZ, a stosowanie HTZ może dodatkowo zwiększać to ryzyko. Dlatego HTZ jest przeciwwskazana u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).
- Ogólnie znane czynniki ryzyka ŻChZZ to stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległe zabiegi operacyjne, przedłużone unieruchomienie, otyłość (BMI > 30 kg/m^2), ciąża i okres poporodowy, toczeń rumieniowy układowy (SLE) oraz nowotwór. Nie ma jednoznacznego stanowiska odnośnie możliwej roli żylaków w ŻChZZ.
  U wszystkich pacjentek, które przeszły operację, należy rozważyć środki profilaktyczne w celu zapobiegania wystąpieniu ŻChZZ po zabiegu. Zaleca się czasowe zaprzestanie stosowania HTZ na 4 do 6 tygodni przed planowanym zabiegiem operacyjnym, jeśli po nim pacjentka będzie

przewlekle unieruchomiona. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia do czasu całkowitego powrotu do normalnej sprawności ruchowej.

- U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, lecz z zakrzepicą występującą w przeszłości u krewnego pierwszego stopnia w młodym wieku, można zaproponować badania przesiewowe po starannym poinformowaniu o ich ograniczeniach (tylko niewielki procent zaburzeń krzepnięcia wykrywany jest przy okazji badań przesiewowych).
  Jeśli wykryto zaburzenia krzepnięcia, które powodują występowanie zakrzepicy u niektórych członków rodziny lub jeśli zaburzenia są ciężkie (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C, lub skojarzenie niedoborów) stosowanie HTZ jest przeciwwskazane.
- Kobiety stosujące długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe wymagają uważnego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ.
- Jeśli po rozpoczęciu leczenia wystąpi ŻChZZ, produkt leczniczy należy odstawić. Należy powiedzieć pacjentkom, aby skontaktowały się natychmiast z lekarzem prowadzącym jeżeli będą miały wrażenie, że występują u nich objawy choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesne obrzęki nóg, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba wieńcowa (CAD)
W randomizowanych badaniach klinicznych nie wykazano ochronnego działania przed zawałem mięśnia sercowego u kobiet z CAD lub bez tej choroby, które otrzymywały HTZ w postaci leczenia skojarzonego estrogenowo-progestagenowego lub monoterapii estrogenowej.

Skojarzone leczenie estrogenowo-progestagenowe
Względne ryzyko CAD podczas stosowania HTZ w postaci leczenia skojarzonego estrogenowo-progestagenowego jest nieznacznie zwiększone. Ponieważ wyjściowa wartość bezwzględnego ryzyka wystąpienia CAD silnie zależy od wieku, ilość dodatkowych przypadków CAD z powodu stosowania skojarzonego leczenia estrogenowo-progestagenowego jest bardzo mała u zdrowych kobiet zbliżających się do menopauzy, lecz będzie rosnąć w późniejszych latach życia.

Monoterapia estrogenowa
Dane z kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych nie wykazały zwiększonego ryzyka rozwoju CAD u kobiet z usuniętą macicą stosujących monoterapię estrogenową jako formę HTZ.

Udar niedokrwienny
Leczenie skojarzone estrogenowo-progestagenowe i monoterapia estrogenowa związane są z nawet 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego. Ryzyko względne nie zmienia się z wiekiem lub czasem od wystąpienia menopauzy. Jednakże, ponieważ wyjściowa wartość ryzyka udaru niedokrwiennego jest silnie związana z wiekiem, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ będzie zwiększać się z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia widzenia
Zgłaszano występowanie zakrzepicy naczyń siatkówki u kobiet otrzymujących estrogeny. Należy natychmiast odstawić leczenie przed otrzymaniem wyników badań, jeśli wystąpiła nagła częściowa lub całkowita utrata wzroku lub nagłe pojawienie się wytrzeszczu gałek ocznych, podwójnego widzenia lub migrena. Jeśli badanie wykazało obrzęk tarczy nerwu wzrokowego lub zmiany w obrębie naczyń siatkówki, należy trwale odstawić estrogeny.

Zwiększenie aktywności AlAT
Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru oraz dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności AlAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, zwiększenie

aktywności AlAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, a także ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, odsetek zwiększenia aktywności AlAT był podobny, jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania z następującymi schematami leczenia skojarzonego: za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru i dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru. Patrz punkt 4.5.

Inne stany
Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów, dlatego należy też uważnie obserwować pacjentki z zaburzeniami czynność serca lub nerek.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

U kobiet ze stwierdzoną hipertriglicerydemią należy prowadzić ścisłą obserwację podczas leczenia estrogenowego lub innej hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ zgłaszano występowanie rzadkich przypadków znacznego zwiększenia stężenia triglicerydów w osoczu, związanego ze stosowaniem leczenia estrogenowego, które prowadziło do zapalenia trzustki.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), co prowadzi do zwiększenia całkowitego stężenia krążących hormonów tarczycy, wyrażone jako jod związany z białkami, stężenie trójjodotyroniny (za pomocą metody kolumnowej lub radioimmunologicznej) lub tyroksyny (za pomocą metody radioimmunologicznej). Wychwyt T3 jest zmniejszony, co odzwierciedla podwyższony poziom TBG. Stężenia wolnych T3 i T4 pozostają niezmienione. Stężenia innych białek wiążących w surowicy mogą być podwyższone, tj. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co prowadzi do zwiększenia stężenia odpowiednio kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenia hormonów w postaci wolnej lub biologicznie czynnej są niezmienione. Stężenia innych białek w osoczu mogą być zwiększone (angiotensynogen, substrat reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Pewne dane wskazują na zwiększone ryzyko otępienia u kobiet, które zaczynają stosowanie złożonej lub estrogenowej HTZ po ukończeniu 65 roku życia.

Zastosowanie filtra przeciwsłonecznego
Wchłanianie estradiolu może być zmniejszone o 10% po nałożeniu filtra przeciwsłonecznego jedną godzinę po zastosowaniu produktu leczniczego Lenzetto. Nie zaobserwowano wpływu na wchłanianie po nałożeniu filtra przeciwsłonecznego jedną godzinę przed zastosowaniem produktu leczniczego Lenzetto (patrz punkt 5.2).

Podwyższona temperatura skóry
Badano wpływ podwyższonej temperatury otoczenia i zaobserwowano różnicę we wchłanianiu produktu leczniczego Lenzetto wynoszącą około 10%. Nie należy spodziewać się, że działanie to będzie miało znaczenie kliniczne podczas codziennego stosowania produktu leczniczego Lenzetto (patrz punkt 5.2). Niemniej jednak, produkt leczniczy Lenzetto należy ostrożnie stosować w warunkach ekstremalnych temperatur, takich jak opalanie się lub podczas korzystania z sauny.

Dzieci i młodzież

Możliwe przeniesienie estradiolu na dzieci
Estradiol w postaci aerozolu może być przypadkowo przeniesiony na dzieci z powierzchni skóry, na którą został rozpylony.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki pączkowania piersi i guzków piersi u dziewczynek przed okresem dojrzewania płciowego, przypadki przedwczesnego dojrzewania płciowego, ginekomastii i guzków piersi u chłopców przed okresem dojrzewania płciowego, następujące w wyniku niezamierzonego wtórnego narażenia na estradiol w postaci aerozolu. W większości przypadków stan ten ustępował po ustaniu narażenia na działanie estradiolu.

Należy poinformować pacjentki, aby:
- nie dopuszczać do kontaktu innych osób, zwłaszcza dzieci, z odsłoniętym obszarem skóry i w razie potrzeby przykrywać miejsce aplikacji leku odzieżą. W razie kontaktu należy jak najszybciej umyć skórę dziecka wodą z mydłem.
- skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy (rozwój piersi lub inne zmiany płciowe) u dziecka, które mogło zostać przypadkowo narażone na działanie estradiolu w postaci aerozolu.

W przypadku możliwości wystąpienia niezamierzonego, wtórnego narażenia na produkt leczniczy Lenzetto lekarz powinien wykryć przyczynę nieprawidłowego rozwoju płciowego dziecka. Jeśli wykazano, że niespodziewany rozwój lub obecność zmian w piersiach są skutkiem niezamierzonego narażenia na produkt leczniczy Lenzetto, lekarz powinien wyjaśnić kobiecie zasady prawidłowego stosowania i przechowywania produktu leczniczego Lenzetto w obecności dzieci. Jeśli inna osoba (szczególnie dzieci) może wejść w kontakt z miejscem podania produktu leczniczego Lenzetto, należy je okryć ubraniem. Należy wziąć pod uwagę całkowite odstawienie produktu leczniczego Lenzetto jeśli nie można zapewnić zasad bezpiecznego stosowania.

Substancja pomocnicza
Ten lek zawiera 65,47 mg alkoholu (etanolu) w każdej dawce, co jest równoważne 72,74% w/v. Może powodować pieczenie uszkodzonej skóry.
Płyny na bazie alkoholu są łatwopalne. Przechowywać z dala od ognia. Podczas używania pojemnika z pompką, do momentu wyschnięcia aerozolu naniesionego na skórę, należy unikać otwartego ognia, zapalonego papierosa lub niektórych gorących urządzeń (np. suszarki do włosów).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów może być zwiększony podczas jednoczesnego stosowania substancji, które indukują enzymy metabolizujące produkty lecznicze, szczególnie enzymy cytochromu P450, takich jak produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz produkty lecznicze stosowane w zakażeniach (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Chociaż wiadomo, że rytonawir i nelfinawir są silnymi inhibitorami, wykazują one właściwości indukujące podczas jednoczesnego stosowania ze steroidami płciowymi. Produkty ziołowe w tym produkty tradycyjne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

Podczas podania transdermalnego unika się efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Dlatego też induktory enzymów mogą mieć mniejszy wpływ na poziom estrogenów i progestagenów HTZ przyjmowanych transdermalnie niż w przypadku hormonów stosowanych doustnie.

W aspekcie klinicznym, zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do zmniejszenia ich działania leczniczego i zmian w profilu krwawień macicznych.

Wpływ HTZ zawierającej estrogeny na inne produkty lecznicze
Wykazano, że hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny znacząco zmniejszają stężenie lamotryginy w osoczu, gdy są podawane jednocześnie, z powodu indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszyć kontrolę napadów. Chociaż nie badano potencjalnej interakcji między hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, oczekuje się, że istnieje podobna interakcja, która może

prowadzić do zmniejszenia kontroli napadów u kobiet przyjmujących jednocześnie oba produkty lecznicze.

Interakcje farmakodynamiczne

Środki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) i produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne
Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia HCV za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiruoraz dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności AlAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, zwiększenie aktywności AlAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Środki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) i produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol
U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, a także ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny odsetek zwiększenia aktywności AlAT był podobny jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania z następującymi schematami leczenia skojarzonego: za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru i dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań interakcji dotyczących produktu leczniczego Lenzetto.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Produkt leczniczy Lenzetto nie jest wskazany do stosowania podczas ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Lenzetto, leczenie należy natychmiast przerwać. Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych dotyczących przypadkowej ekspozycji płodów na estrogeny wskazują na brak działania teratogennego lub szkodliwego na płód.

Karmienie piersią
Produkt leczniczy Lenzetto nie jest wskazany do stosowania podczas laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Lenzetto na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W trwającym 12 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym stosowania produktu leczniczego Lenzetto u 454 kobiet, 80-90% kobiet, które losowo przydzielono do grupy przyjmujących substancję czynną, otrzymywało leczenie przez co najmniej 70 dni, natomiast w grupie placebo 75-85% pacjentek otrzymywało leczenie przez co najmniej 70 dni.

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowanie zgodnie z konwencją częstości MedDRA: Często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1,000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10,000 do < 1/1,000).

Tabela 1: Zgłoszone działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA 12.0)	**Często (≥ 1/100 do < 1/10)**	**Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)**	**Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)**
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja nadwrażliwości	
Zaburzenia psychiczne		Nastrój depresyjny, bezsenność	Lęk, zmniejszenie libido, zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Migrena
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	Nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, nudności	Biegunka, niestrawność	Wzdęcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Rumień guzowaty, pokrzywka, podrażnienie skóry	Hirsutyzm, trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni	Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi, tkliwość piersi, krwawienie z macicy i (lub) pochwy, w tym plamienia, krwotok maciczny	Odbarwienia piersi, wydzielina z piersi, polipy szyjki macicy, rozrost endometrium, torbiel jajnika, zapalenie pochwy	Bolesne miesiączkowanie, objawy przypominające zespół napięcia przedmiesiączkowego, powiększenie piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk, ból w okolicach pachy	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	

Po wprowadzenie produktu leczniczego do obrotu dodatkowo zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Łysienie,
- Ostuda,
- Odbarwienie skóry.

Ryzyko rozwoju raka piersi

- U kobiet stosujących skojarzone leczenie estrogenowo-progestagenowe przez okres powyżej 5 lat zgłaszano nawet 2-krotny wzrost ryzyka zdiagnozowania raka piersi.
- Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących monoterapię estrogenową jest mniejsze niż u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogenowo-progestagenowe.
- Stopień ryzyka zależy od długości stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).
- Przedstawiono ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania kontrolowanego placebo (badanie WHI) oraz największej metaanalizy prospektywnych badań epidemiologicznych.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych – oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m^2)

Wiek na początku HTZ (lata)	**Zapadalność na 1000 kobiet nigdy nie stosujących HTZ przez okres 5 lat (50-54 lata)***	**Współczynnik ryzyka**	**Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach**
HTZ estrogenowa			
50	13,3	1,2	2,7
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m^2). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m^2)

Wiek na początku HTZ (lata)	**Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50–59 lat) ***	**Współczynnik ryzyka**	**Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach**
HTZ estrogenowa			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m^2). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Badania WHI w USA – dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Zakres wieku	**Częstość na 1000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5**	**Współczynnik ryzyka oraz 95% CI**	**Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez**

(lata)	lat		okres 5 lat (95%CI)
Monoterapia CEE			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*[2]
CEE+MPA estrogen i progestagen‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*[2] Badanie WHI u kobiet bez macicy, które nie wykazało zwiększenia ryzyka raka piersi.
‡Gdy analizę ograniczono do kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano zwiększonego ryzyka w ciągu pierwszych 5 lat leczenia: po upływie 5 lat ryzyko było większe niż w przypadku kobiet nie stosujących leczenia.
CEE – koniugowany estrogen koński
MPA – octan medroksyprogesteronu

Ryzyko raka endometrium

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą
Ryzyko wystąpienia raka endometrium wynosi około 5 przypadków na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą nie zaleca się stosowania wyłącznie estrogenowej HTZ ponieważ zwiększa ona ryzyko wystąpienia raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od długości trwania monoterapii estrogenowej i dawki estrogenu, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wynosiło pomiędzy 5, a 55 zdiagnozowanych przypadków dodatkowych u każdego 1000 kobiet w wieku pomiędzy 50 i 65 lat.

Dodanie progestagenu do monoterapii estrogenowej przez co najmniej 12 dni w każdym cyklu może przeciwdziałać zwiększonemu ryzyku. W badaniu Milion Women stosowanie przez 5 lat skojarzonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększało ryzyka raka endometrium (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Rak jajnika
Stosowanie estrogenowej lub skojarzonej HTZ estrogenowo-progestagenowej było związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania raka jajnika (patrz punkt 4.4).
Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej
Stosowanie HTZ jest związane z 1,3-3-krotnym zwiększeniem ryzyka względnego rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Przedstawiono wyniki badań WHI:

Badania WHI – dodatkowe ryzyko ŻChZZ w ciągu 5 lat stosowania

Zakres wieku (lata)	Częstość na 1000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat	Współczynnik ryzyka oraz 95%CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
Doustna monoterapia estrogenowa[3]			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Doustne leczenie skojarzone estrogen-progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

[3] *Badanie u kobiet z usunięta macicą.*

Ryzyko choroby wieńcowej
- ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u kobiet stosujących skojarzoną HTZ estrogenowo-progestagenową w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego
- Stosowanie monoterapii estrogenowej lub leczenia skojarzonego estrogenowo-progestagenowego związane jest z nawet 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.
- Powyższe ryzyko względne nie zależy od wieku lub czasu stosowania, lecz ponieważ wyjściowe ryzyko jest silnie zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ będzie wzrastało z wiekiem, patrz punkt 4.4.

Dane z badań WHI - Dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego[4] w ciągu 5 lat stosowania

Zakres wieku (lata)	**Częstość na 1000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat**	**Współczynnik ryzyka oraz 95%CI**	**Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w ciągu 5 lat**
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

[4] *Nie rozróżniano udaru niedokrwiennego i krwotocznego.*

Następujące dodatkowe działania niepożądane zgłaszano również w związku z leczeniem estrogenowym i (lub) progestagenowym: obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, anafilaktoidalne, nietolerancja glukozy, depresja, zaburzenia nastroju, drażliwość, zaostrzenie pląsawicy, zaostrzenie padaczki, otępienie (patrz punkt 4.4), zaostrzenie astmy, żółtaczka cholestatyczna, zwiększona częstość choroby pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, ostuda, które mogą się utrzymywać po odstawieniu produktu leczniczego; rumień wielopostaciowy, wykwity krwotoczne, wypadanie włosów, bóle stawów, mlekotok, włókniste zmiany w piersiach, powiększenie rozmiarów mięśniaka macicy, zmiana ilości wydzieliny szyjkowej, zmiany w wywinięciu szyjkowym, kandydoza pochwy, hipokalcemia (istniejąca wcześniej).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano występowania żadnych objawów po ostrym przedawkowaniu produktów leczniczych zawierających estrogeny. Przedawkowanie estrogenów może powodować u kobiet nudności i wymioty, tkliwość piersi, zawroty głowy, ból brzucha, senność, zmęczenie oraz występowanie krwawienia z odstawienia. Na leczenie przedawkowania składa się odstawienie produktu leczniczego Lenzetto jednocześnie z rozpoczęciem właściwego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Estrogeny, Naturalne i półsyntetyczne estrogeny, produkty proste; Estradiol, kod ATC: G03CA03

Produkt leczniczy Lenzetto zapewnia ogólnoustrojową estrogenową hormonalną terapię zastępczą poprzez uwalnianie estradiolu, głównego hormonu estrogennego wydzielanego przez jajniki. Substancja czynna, syntetyczny 17-beta-estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny jak endogenny ludzki estradiol. Zastępuje on brakujący, naturalny estrogen u kobiet w wieku menopauzalnym i łagodzi związane z nim objawy menopauzy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po zastosowaniu produktu leczniczego Lenzetto na skórę, średni czas jego schnięcia wynosił 90 s (mediana = 67 s). W badaniu z podaniem wielokrotnym, kobiety po menopauzie były leczone przez 14 dni za pomocą pojedynczych, podwójnych lub potrójnych dawek (90 mikrolitrów) produktu leczniczego Lenzetto, stosowanych na wewnętrzną stronę przedramienia. Stężenie estrogenu w surowicy osiągnęło stan równowagi po 7 - 8 dniach stosowania produktu leczniczego Lenzetto.
Po porannym podaniu, przez cały okres 24 godzin stężenie we krwi było względnie stabilne i mieściło się w zakresie dawek terapeutycznych, a największe stężenie występowało pomiędzy godziną 2. a 6. rano.

W badaniu klinicznym, kobiety po menopauzie przez 12 tygodni były leczone za pomocą pojedynczych, podwójnych lub potrójnych dawek (1 dawka wynosiła 90 mikrolitrów) produktu leczniczego Lenzetto, stosowanych na wewnętrzną stronę przedramienia, natomiast stężenie estradiolu we krwi oznaczano w 4, 8 i 12 tygodniu. Ekspozycja na estradiol zwiększała się wraz ze wzrostem dawki (odpowiednio jedna, dwie lub trzy dawki), lecz obserwowany wzrost był nieznacznie mniejszy niż proporcjonalny do dawki.
Parametry farmakokinetyczne dla estradiolu i estronu po podaniu jednej, dwóch lub trzech dawek (po 90 mikrolitrów) produktu leczniczego Lenzetto analizowano również w badaniu klinicznym i zostały one opisane w tabeli 2.

Tabela 2. Parametry farmakokinetyczne w dniu 14. (nieskorygowane względem wartości wyjściowych)

Parametr farmakokinetyczny[1]	**Ilość dawek produktu leczniczego Lenzetto na dobę**		
	1 dawka (N = 24)	**2 dawki (N = 23)**	**3 dawki (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] Wszystkie wartości wyrażone są jako średnie geometryczne.

W drugim badaniu farmakokinetycznym oceniano stężenie estradiolu w surowicy u 20 kobiet po menopauzie, które przyjmowały przez 18 dni po 3 dawki 90 mikrolitrów produktu leczniczego Lenzetto na wewnętrzną część przedramienia. W badaniu tym, zastosowanie filtra przeciwsłonecznego jedną godzinę przed aplikacją produktu leczniczego Lenzetto nie spowodowało istotnej zmiany we

wchłanianiu estradiolu. W przypadku, gdy filtr przeciwsłoneczny nakładany był jedną godzinę po zastosowaniu produktu leczniczego Lenzetto, wchłanianie estradiolu zmniejszyło się o około 10% (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań wskazują, że w porównaniu do stosowania na wewnętrzną stronę przedramienia, wchłanianie estradiolu jest podobne podczas stosowania produktu leczniczego Lenzetto na skórę uda, natomiast jest mniejsze podczas stosowania na skórę brzucha.

Przeniesienie estradiolu podczas podawania produktu leczniczego Lenzetto
W badaniu klinicznym u 20 kobiet po menopauzie, które przyjmowały 3 dawki 90 mikrolitrów estradiolu w postaci aerozolu przezskórnego (1,53 mg/dawkę) na wewnętrzną część przedramienia raz na dobę, oceniano ryzyko przeniesienia produktu leczniczego poprzez dociskanie wewnętrznej części przedramienia do przedramienia mężczyzn przez okres 5 minut, godzinę po zastosowaniu produktu leczniczego. Podczas badania klinicznego nie stwierdzono istotnego przeniesienia estradiolu. Nie są dostępne informacje dotyczące jego przeniesienia w ciągu godziny od zastosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Podwyższona temperatura ciała
W badaniu biodostępności oceniano wpływ podwyższonej temperatury otoczenia u 24 zdrowych kobiet po menopauzie, którym podawano dwie dawki produktu leczniczego na przedramię. W badaniu tym, podwyższona temperatura otoczenia wynosząca 35 ˚C przez 4 godziny spowodowała podobną szybkość i zakres wchłaniania, z różnicami wynoszącymi około 10% w porównaniu do wartości otrzymanych w temperaturze pokojowej.

Kobiety z nadwagą i otyłością
Aby ocenić wpływ otyłości na wchłanianie przeprowadzono porównawcze badanie biodostępności po zastosowaniu dawki pojedynczej. Badanie przeprowadzono w celu porównania szybkości i stopnia wchłaniania dawkowanego aerozolu przezskórnego Estradiol 1,53 mg/dawkę (90 mikrolitrów) u kobiet otyłych oraz z prawidłową masą ciała w warunkach normalnej temperatury po zastosowaniu dwóch dawek na przedramię. Na podstawie szacunków punktowych stężenia niesprzężonego estradiolu i niesprzężonego estronu skorygowanych względem wartości wyjściowych, stopień i szybkość wchłaniania są o około 33 - 38% i 15 - 17% mniejsze, natomiast mediana największego wchłaniania występuje 12 do 14 godzin wcześniej. W odniesieniu do całkowitego stężenia estronu skorygowanego względem wartości wyjściowych, stopień i szybkość wchłaniania są odpowiednio około 7% mniejsze i około 22% większe u otyłych kobiet po menopauzie. Parametr T_{max} dla tego analitu jest opóźniony o około 6 godzin u otyłych kobiet po menopauzie.

Dystrybucja
Estrogeny krążą we krwi w większości w postaci związanej z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) oraz z albuminą.

Metabolizm
Estradiol jest w sposób odwracalny przekształcany do estronu, a oba te związki mogą być przekształcane do estriolu, który jest głównym metabolitem wydalanym z moczem. Estrogeny podlegają również recyrkulacji jelitowo-wątrobowej poprzez sprzęganie z siarczanem i glukuronianem w wątrobie, wydzielanie sprzężonego związku do jelita oraz hydrolizę w jelitach, a następnie reabsorpcję. U kobiet po menopauzie, znaczny odsetek krążących estrogenów występuje w postaci sprzężonej z kwasem siarkowym, szczególnie siarczan estronu, który służy jako rezerwuar dla tworzenia estrogenów o większej aktywności.

Eliminacja
Estradiol, estron i estriol są wydalane z moczem razem z postaciami sprzężonymi z kwasem glukuronowym i siarkowym. Gdy zostanie osiągnięty stan równowagi, stężenia w surowicy estradiolu, estronu i siarczanu estronu powracają do wartości wyjściowych po upływie ponad tygodnia od zakończenia leczenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki konwencjonalnych badań dotyczących ogólnego działania toksycznego nie wykazały żadnego dodatkowego ryzyka oprócz tego, które zostało omówione w innych częściach ChPL. Długotrwałe podawanie naturalnych i syntetycznych estrogenów u niektórych gatunków zwierząt powoduje zwiększenie częstości występowania raka piersi, macicy, szyjki macicy, pochwy, jader i wątroby (patrz punkt 4.4).

Badania na zwierzętach z zastosowaniem estradiolu i walerianu estradiolu wykazały działanie letalne na zarodek nawet przy stosunkowo małych dawkach, wady narządów moczowo-płciowych i feminizację płodów męskich.

Salicylan oktylu zawarty w produkcie leczniczym jest substancją pomocniczą ułatwiającą przenikanie przez skórę. Salicylan oktylu stosowany jest od wielu lat w produktach dermatologicznych. Pomimo braku oficjalnych badań dotyczących toksyczności, nie wydaje się, aby związek ten stanowił szczególne zagrożenie dla ludzi, ponieważ toksyczność ostra po podaniu doustnym, jak i toksyczność podprzewlekła po podaniu na skórę lub po podaniu doustnym jest niska. Wyniki badań dotyczących fototoksyczności i alergii fotokontaktowej były negatywne u ludzi. Ponadto, wyniki badań dotyczących działania mutagennego, klastogennego, fotomutagennego i fotoklastogennego przy użyciu kultur bakteryjnych i tkankowych były negatywne.

Na podstawie aktywności hormonalnej i wyników przeprowadzonych badań genotoksyczności, a także po uwzględnieniu ograniczonego przenikania salicylanu oktylu przez skórę, względnie małej dawki salicylanu oktylu w produkcie (8,5%) oraz braku jakichkolwiek zgłaszanych działań w trakcie powszechnego stosowania w filtrach przeciwsłonecznych i kosmetykach, nie wydaje się, by salicylan oktylu miał wpływ na rozród u ludzi lub wykazywał działanie rakotwórcze.

Ocena ryzyka dla środowiska
Badania oceniające ryzyko środowiskowe wykazały, że substancja czynna estradiol półwodny może stwarzać zagrożenie dla środowiska wodnego, szczególnie dla ryb.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Oktylu salicylan
Etanol 96%.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Termin ważności po pierwszym użyciu: 56 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Produkt leczniczy zawiera etanol, który jest substancją łatwopalną. Przechowywać daleko od grzejników, otwartych źródeł ognia i innych źródeł zapłonu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Lenzetto jest dostępny w postaci plastikowego pojemnika z powłoką z tworzywa sztucznego.
Roztwór znajduje się w szklanym pojemniku z pompką do odmierzania dawki. Pojemnik zaopatrzony jest w plastikowy aplikator ze stożkową końcówką kontrolującą odległość, kąt oraz obszar rozpylenia odmierzonej dawki.

Jeden pojemnik wypełniony jest 6,5 ml roztworu i pozwala na podanie 56 dawek.

Wielkość opakowania:
Jeden pojemnik plastikowy, 6,5 ml (56 dawek).
Trzy pojemniki plastikowe, 3 x 6,5ml (3 x 56 dawek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Po podaniu 56 dawek pojemnik należy wyrzucić, nawet jeśli znajdują się w nim resztki roztworu.
Należy zaznaczyć liczbę wykonanych rozpyleń w tabeli na opakowaniu.
Nie należy wyrzucać zużytego produktu leczniczego do domowych pojemników na odpadki, ponieważ resztki produktu leczniczego mogą nadal znajować się w pustym pojemniku. Puste pojemniki należy zwrócić do apteki w celu ich zniszczenia. Ten produkt leczniczy może stwarzać zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22626

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.08.2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.05.2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.07.2026 r.