

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lenzetto 1,53 mg/annuses, transdermaalne spreid, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga pihustusega vabaneb 90 mikrolitrit transdermaalset spreid, lahust, mis sisaldab 1,53 mg östradiooli (vastab 1,58 mg-le östradioolhemihüdraadile).

INN. *Estradiolum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine: iga pihustus sisaldab 65,47 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Transdermaalne spreid, lahus.

Lahus on selge, värvitu kuni kahvatukollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Östrogenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) naistel menopausi järgselt (kellel on viimasest menstruatsioonist või kirurgilisest menopausist emaka eemaldamisega või ilma möödunud vähemalt 6 kuud).

Üle 65-aasta vanuste naiste ravimise kogemus on piiratud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lenzetto't manustatakse üks kord ööpäevas kas monoterapiana või pideva järjestikuse ravina (kui on kombineeritud progestageeniga).

Algannusena manustatakse üks mõõdetud annus üks kord ööpäevas kuivale ja tervele nahale küünarvarrel. Vastavalt ravivastusele võib annust suurendada kahe mõõdetud annuseni ööpäevas küünarvarrele. Annuse suurendamise otsus sõltub naise menopausist tingitud sümptomite raskusastmest ning seda tohib teha alles pärast vähemalt 4-nädalast pidevat ravi Lenzetto'ga. Maksimaalne ööpäevane annus on 3 mõõdetud annust (4,59 mg ööpäevas) küünarvarrele. Annuse suurendamise osas tuleb nõu pidada arstiga. Patsientidel, kellel on raskusi määratud annuse manustamisega sama küünarvarre erinevatesse kohtadesse, võib Lenzetto't manustada teisele küünarvarrele või reie siseküljele.

Menopausist tingitud sümptomite ravi alustamiseks ja jätkamiseks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

Kui pärast annuse suurendamist menopausist tingitud sümptomite raskusaste ei vähene, tuleb patsient tagasi tiitrida eelmisele annusele.

Vastavalt kliinilisele vajadusele tuleb patsiendi seisundit regulaarselt kontrollida (nt 3- või 6-kuuliste intervallidega), et hinnata ravi jätkamise vajadust (vt lõik 4.4).

Kui östrogeeni määratakse menopausis naisele, kellel on emakas alles, tuleb lisaks östrogeen-ravile alustada ravi ka sobiva progestageeniga, et vähendada emakavähi riski. Manustada tohib vaid progestageeni, mis on näidustatud östrogeenide lisaraviks.

Naised, kellel on emakas alles

Naistel, kellel on emakas alles, tuleb seda ravimit pideva järjestikuse ravina kombineerida progestageeniga, mis on näidustatud östrogeenide lisaraviks, östrogeeni tuleb manustada pidevalt. Progestageeni tuleb juurde manustada vähemalt 12...14 järjestikust päeva iga 28-päevase tsükli jooksul.

Esmakordselt ravi saavaid patsiente ning patsiente, kes lähevad üle teiselt hormoonasendusravilt (tsükliiline, järjestikune või pidev) tuleb nõustada, kuidas ravi alustada.

Ajal, mis östrogeeni kombineeritakse progestageeniga, võib ilmnedä läbimurdeveritsus. Uut, 28-päevast ravitsükli tuleb alustada ilma pausita.

Naised, kellel on emakas eemaldatud

Naistel, kellel on emakas eemaldatud, ei soovitata progestageeni raviskeemi lisada, välja arvatud juhul, kui neil on eelnevalt diagnoositud endometrioos.

Ülekaalulised ja rasvunud naised

Piiratud hulgal andmed on näidanud, et Lenzetto imendumise kiirus ja määr võib ülekaalulistel ja rasvunud naistel olla vähenenud. Ravi ajal võib olla vajalik Lenzetto annust kohandada. Annuse kohandamist tuleb arutada arstiga.

Lapsed

Lenzetto¹ puudub asjakohane näidustus lastel kasutamiseks.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb võtmata, peab patsient vahelejäänud annuse manustama niipea, kui see meenub ning manustama järgmise annuse tavapärasel ajal. Kui on juba käes järgmise annuse manustamise aeg, tuleb unustatud annus vahele jätta ning võtta järgmine annus tavapärasel ajal. Annuse unustamine võib suurendada läbimurdeveritsuste ja määrimise tekkeriski.

Manustamisviis

Konteinerit tuleb pihustamise ajal hoida püstises asendis vertikaalselt. Enne aplikaatori esmakordset kasutamist tuleb pump aktiveerida pihustades kolm korda korgi sisse.

Ööpäevane annus on üks mõõdetud annus küünarvarre siseküljele. Kui ööpäevaseks annuseks on määratud kaks või kolm pihustust, tuleb need manustada erinevatesse kõrvuti asuvatesse 20 cm² suurustesse kohtadesse käsivarre sisepinnal küünarnuki ja randme vahel, lastes kuivada ligikaudu 2 minutit. Juhul, kui pärast spreid kuivamist võib keegi selle piirkonnaga kokku puutuda, tuleb manustamiskoht katta riidega. Manustamiskohta ei tohi pesta 60 minuti jooksul pärast manustamist. Manustamiskohta ei tohi teine inimene 60 minuti jooksul pärast manustamist puudutada.

Ärge laske lastel kokku puutuda selle käepiirkonnaga, kuhu Lenzetto¹ manustati. Kui laps puutub kokku käe osaga, kuhu Lenzetto¹ manustati, peske lapse nahka seebi ja veega nii kiiresti kui võimalik.

Ärge laske lemmikloomal lakkuda või puudutada käe piirkonda, kuhu Lenzetto¹ manustati. Väiksed loomad võivad eriti tundlikud olla Lenzetto¹ sisalduva östrogeeni suhtes. Juhul, kui teie loomal ilmneb rindade/rinnanibude suurenemist ja/või häbeme turset või ilmnevad muud sümptomid, võtke ühendust loomaarstiga.

Uuringud näitavad, et võrreldes manustamisega küünarvarre siseküljele on östradioli imendumine sarnane, kui Lenzetto¹ manustatakse reie nahale, kuid on väiksem, kui manustada kõhunahale.

Ravimi manustamisel vastavalt juhendile, vabastab iga pihustus hoolimata erinevast pihustuse kujust või muustrist nahale sama koguse toimeainet.

Nahatemperatuuri tõus

Temperatuurimuutuse toimet Lenzetto manustamisele on uuritud, kuid kliiniliselt olulist erinevust Lenzetto imendumisele ei täheldatud. Siiski tuleb Lenzetto't ekstreemsetes temperatuuritingimustes, nagu päevitamine või saun, kasutada ettevaatusega

Päikesekaitsekreemi manustamine

Kui päikesekaitsekreemi manustatakse ligikaudu 1 tunni jooksul pärast Lenzetto't, võib östradioli imendumine väheneda 10% võrra. Kui päikesekaitsekreemi kasutati ligikaudu 1 tund enne Lenzetto kasutamist, ei täheldatud mõju imendumisele (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Rinnanäärmevähk, selle esinemine anamneesis või selle kahtlus;
- Östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvaja (nt endomeetriumi vähk) või nende kahtlus;
- Ebaselge põhjusega vereeritus tupest;
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia;
- Esinev või varem esinenud venoosne trombemboolia (süvaveenide tromboos, kopsuarteri trombemboolia);
- Teadaolevad trombofiilsed häired (nt valk C, valk S või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4);
- Aktiivne või hiljuti esinenud arteriaalne trombemboolia (nt stenokardia, müokardiinfarkt);
- Äge maksahaigus või põetud maksahaigus, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud;
- Porfüüria;
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigis 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausijärgsete sümptomite puhul tuleb hormoonasendusravi alustada vaid juhul, kui sümptomitel on ebasoodne mõju elukvaliteedile. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt kaaluda ravist saadava kasu ja võimalike ohtude vahekorda ning hormoonasendusravi jätkata vaid senikaua, kuni kasu ületab ohud.

Tõendid hormoonasendusravi riskide kohta enneaegse menopausi ravis on piiratud. Kuna absoluutne risk noorematel naistel on madal, siis kasu ja riski suhte tasakaal võib nende naiste puhul olla soodsam võrreldes eakate naistega.

Arstlik läbivaatus/jälgimine

Enne hormoonasendusravi alustamist või muutmist tuleb võtta nii patsiendi kui ka tema perekonna põhjalik anamnees. Arstlik läbivaatus (k.a vaagnaeraldid ja rinnad) peab lähtuma anamneesist ja vastunäidustustest ning hoiatustest ravimi kasutamisel. Ravi käigus tuleb patsienti regulaarselt kontrollida sõltuvalt individuaalsest vajadusest. Naisi tuleb nõustada, millistest muutustest oma rindades nad peaksid arstile või meditsiiniõele teatama (vt allpool „Rinnanäärmevähk“). Asjakohased uuringud ja protseduurid, sealhulgas mammograafia, tuleb läbi viia tavakohaseid sõeluuringu nõudeid järgides ja vastavalt patsiendi kliinilistele vajadustele.

Jälgimist vajavad seisundid

Patsient vajab hoolikat jälgimist, kui tal esineb, on kunagi esinenud ja/või on raseduse või varasema hormoonravi ajal ägenenud mõni järgnevalt nimetatud seisunditest. Tuleb arvestada, et need seisundid võivad Lenzetto-ravi ajal korduda või ägeneda, eeskätt:

- Leiomüoom (emaka silelihaskasvaja) või endometriioos
- Trombembooliliste haiguste riskifaktorite esinemine (vt allpool)
- Östrogeensõltuvate kasvaja riskifaktorid, näiteks rinnavähi esinemine lähisugulastel
- Hüpertensioon
- Maksahaigused (nt maksaadenoom)

- Diabeet vaskulaarsete tüsistustega või ilma
- Sapikivitõbi
- Migreen või (tugev) peavalu
- Süsteemne erütematoosne luupus
- Endomeetriumi hüperplaasia anamneesis (vt allpool)
- Epilepsia
- Astma
- Otskleroos

Põhjused ravi koheseks lõpetamiseks

Ravi tuleb viivitamatult lõpetada vastunäidustuse ilmnemisel ja järgmiste seisundite puhul:

- Ikterus või maksafunktsiooni häired
- Märkimisväärne vererõhu tõus
- Migreenitaolise peavalu esmakordne teke
- Rasedus

Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurenenud juhul, kui pika aja jooksul manustatakse üksnes östrogeene. Endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemine ainult östrogeeni kasutajate seas on 2...12 korda suurem võrreldes mittekasutajatega, sõltudes ravi kestusest ja östrogeeni annusest (vt lõik 4.8). Ravi lõpetamise järgselt võib suurem risk püsida vähemalt 10 aastat.

Progestageeni lisamine intaktse emakaga naiste raviskeemi vähemalt 12. päeval kuus iga 28. päevase tsükli kohta või pidev östrogeen-progestageenravi ennetab liigset riski, mis on seotud vaid östrogeeni sisaldava HAR-iga.

Lenzetto puhul ei ole lisatud progestageenidest tulenevat endomeetriumi ohutust uuritud.

Esimestel ravikuudel võib esineda ebaregulaarset vereeritust ja määrimist. Kui vereeritus või määrimine tekib pärast mõnda aega kestnud ravi või jätkub pärast ravi katkestamist, tuleb kindlaks teha selle põhjus; pahaloomulise protsessi välistamiseks võib vajalikuks osutuda endomeetriumi biopsia.

Ainult östrogeeni kasutamine võib põhjustada endometriosisikollete pahaloomulisi muutusi või selle eelset seisundit. Seetõttu tuleks kaaluda progestageeni lisamist östrogeeni sisaldava hormoonasendusravi skeemi, kui emakas on eemaldatud endometriosisi tõttu; seda juhul, kui on teada endometriosisikollete jäämist organismi.

Rinnanäärmevähi

Üldised tõendid näitavad, et östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni või ainult östrogeeni sisaldava hormoonasendusravi saavatel naistel suureneb rinnanäärmevähi tekkerisk, mis sõltub hormoonasendusravi kestusest.

Östrogeeni- progestageeni kombinatsioonravi

- Platsebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus, uurimisprogrammi *Women's Health Initiative* (WHI) uuringus ja prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute meta-analüüsis on järjepidevalt leitud, et hormoonasendusravina östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni kasutavatel naistel on rinnavähi suurenenud tekkerisk, mis ilmneb ligikaudu 3 (1...4) aasta pärast (vt lõik 4.8).

Ainult östrogeeni sisaldav hormoonasendusravi

- WHI ei näidanud rinnanäärmevähi riski suurenemist hüsterektomeeritud naistel, kes saavad hormoonasendusraviks ainult östrogeene. Enamasti on jälgimisuuringutes teatatud rinnanäärmevähi diagnoosi saamise riski mõningasest suurenemist, mis on madalam kui östrogeeni ja progestageeni kombinatsioonide kasutajatel täheldatud risk (vt lõik 4.8).

Mahuka metaanalüüsi tulemused tõendasid, et pärast ravi lõpetamist väheneb lisarisk aja jooksul ja riski kadumise aeg oleneb eelnenud hormoonasendusravi kestusest. Kui hormoonasendusravi kasutati kauem kui 5 aastat, võib risk püsida 10 aastat või kauem.

Hormoonasendusravi (eriti östrogeeni-progestageeni kombinatsioonid) suurendab mammograafilise kujundi tihedust, mis võib takistada rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki.

Ulatuslikust metaanalüüsist saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes kasutavad ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravimit; see risk suureneb pärast 5-aastast kasutamist ning väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist.

Mõned teised uuringud, sh WHI-uuring, viitavad, et kombineeritud hormoonasendusravimite kasutamine võib olla seotud sarnase või veidi väiksema riskiga (vt lõik 4.8).

Venoosne trombemboolia

- Hormoonasendusravi on seotud venoosse trombemboolia (VTE), sh. süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombemboolia riski 1,3 ... 3-kordse suurenemisega. Sellised juhud tekivad suurema tõenäosusega esimesel raviaastal (vt lõik 4.8).
- VTE risk on suurenenud teadaolevate trombofiilsete seisunditega patsientidel ja HAR võib seda riski suurendada. Seetõttu on HAR sellistel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- VTE teadaolevad riskifaktorid on östrogeenide kasutamine, kõrgem vanus, suur operatsioon, pikaajaline liikumatus, rasvumine (kehamassiindeks > 30 kg/m²), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus ja vähk. Varikoosete veenide võimaliku rolli kohta VTE tekkes ühene seisukoht puudub.
Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb rakendada profülaktilisi meetmeid, et vältida operatsioonijärgset VTE-d. Kui plaanilise operatsiooni järel on ette näha pikaajalist liikumatust, tuleks hormoonasendusravi võimaluse korral 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt katkestada. Ravi tohib alustada, kui liikuvus on täielikult taastunud.
- Naistele, kellel anamneesis ei ole VTE-d esinenud, kuid kelle esimese astme sugulasel on esinenud noores eas tromboos, võib pakkuda sõeluuringut pärast hoolikat nõustamist seoses piirangutega (ainult osa trombofiilsetest defektidest avastatakse uuringu käigus).
Kui avastatakse perekondlikust tromboosist eraldiseisev trombofiilne defekt või defekt on raskekujuline (nt antitrombiini, valk S või valk C puudulikkus või kombineeritud defektid), on hormoonasendusravi vastunäidustatud.
- Naistel, kes juba saavad hüübimisvastast ravi, tuleb hoolikalt kaaluda hormoonasendusravi kasu/riski suhet.
- Kui VTE ilmneb pärast ravi alustamist, tuleb ravi katkestada. Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust oma arstiga, kui nad avastavad potentsiaalse trombemboolilise sümptomi (nt valulik jalaturse, äkiline valu rinnus, düspnoe).

Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole kinnitanud östrogeen-progestageeni või ainult östrogeeni sisaldava HAR-i kasutamise kaitsvat mõju müokardiinfarkti suhtes naistel, kellel esineb või ei esine südame isheemiatõbe.

Östrogeeni- progestageeni kombineeritud ravi

Südame isheemiatõve risk on östrogeeni ja progestageeni kombineeritud HAR-i korral vähesel määral suurenenud. Kuna südame isheemiatõve absoluutse riski algväärtus sõltub suurel määral vanusest, on südame isheemiatõve lisajuhtude arv östrogeeni ja progestageeni kasutataval tervetel menopausieelses eas olevatel naistel väga madal, kuid see suureneb koos vanusega.

Ainult östrogeeni sisaldav ravi

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole näidanud südame isheemiatõve riski suurenemist ainult östrogeenravi saanud hüsterektomeeritud naistel.

Isheemiline insult

Östrogeen-progestageeni kombinatsioon ja ainult östrogeeni sisaldav ravi on seotud isheemilise insuldi riski kuni 1,5-kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu seoses vanusega ega menopausist möödunud ajaga. Kuna aga insuldi tekkerisk sõltub tugevalt vanusest, siis HAR-i kasutavate naiste üldine risk insuldi tekkeks vanuse tõustes suureneb (vt lõik 4.8).

Nägemishäired

Östrogeene saavatel naistel on teatatud reetina vaskulaarsest tromboosist. Juhul kui tekib äkiline osaline või täielik nägemise kaotus, või äkiline proptoos, diploopia või migreen, tuleb ravi kohe katkestada kuni vastavate uuringuteni. Juhul kui uuringud näitavad papilli ödeemi või reetina veresoonte kahjustust, tuleb östrogeenide võtmine alatiseks lõpetada.

ALAT aktiivsuse suurenemine

Kliinilistes uuringutes, milles C-hepatiidi viirusinfektsiooniga (*hepatitis C virus*, HCV) patsiente raviti kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldas ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga ja ilma, esines rohkem kui 5-kordselt ülemist normi piiri (*upper limit of normal*, ULN) ületavaid ALAT kontsentratsioone märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid nagu KHK. Lisaks täheldati ALAT aktiivsuse suurenemist ka glekapreviiri/pibrentasviiriga ravitud naiste seas, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid nagu KHK-d. Naiste seas, kes kasutasid ravimeid, mis sisaldasid etüüülöstradioli asemel teist östrogeeni (nt östradiool), oli ALAT elevatsioonide esinemissagedus sarnane naistega, kes östrogeene ei kasutanud. Kuid kuna selliseid teisi östrogeene kasutavaid naisi on vähe, on vajalik ettevaatus ravimi manustamisel koos kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, ning samuti koos glekapreviiri/pibrentasviiri raviskeemiga. Vt lõik 4.5.

Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente.

Eksogeensed östrogeenid võivad indutseerida või süvendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.

Eelneva hüpertriglütserideemiaga naisi tuleks östrogeeni sisaldava või kombineeritud hormoonasendusravi ajal pidevalt jälgida, kuna harvadel juhtudel on kirjeldatud sellises seisundis patsientidele östrogeenide manustamisel olulist plasma triglütseriidide tõusu, mis põhjustas pankreatiidi teket.

Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (*thyroid binding globulin*, TBG) hulka, mis viib tsirkuleerivate kilpnäärmehormoonide (mõõdetud valguga seotud joodina), T4 (mõõdetud kolonnkromatograafial või radioimmunaanalüüsil) või T3 (mõõdetud radioimmunaanalüüsil) sisalduse tõusule vereringes. T3 resiini haare on vähenenud, mis viitab TBG tõusule. Vaba T3 ja T4 kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võib suurened ka teiste sidumisvalkude, näiteks kortikoidide siduva globuliini (*corticoid binding globulin*, CBG) ja suguhormoone siduva globuliini (*sex-hormone-binding globulin*, SHBG) sisaldus. See põhjustab vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide koguse suurenemist vereringes. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioonid ei muutu. Tõusta võib teiste plasmavalkude (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin, tseruloplasmiin) sisaldus.

HAR ei paranda kognitiivset funktsiooni. On mõningaid tõendeid võimaliku dementsuse riski suurenemise kohta naistel, kes alustavad pidevat kombineeritud või ainult östrogeene sisaldava HAR-i kasutamist pärast 65. eluaastat.

Päikesekaitsekreemi manustamine

Kui päikesekaitsekreemi manustatakse ligikaudu 1 tunni jooksul pärast Lenzetto´t, võib östradioli imendumine väheneda 10% võrra. Kui päikesekaitsekreemi manustati ligikaudu 1 tund enne Lenzetto kasutamist, ei täheldatud mõju imendumisele (vt lõik 5.2).

Nahatemperatuuri tõus

Temperatuurimuutuse toimet Lenzetto manustamisele on uuritud, mille käigus täheldati ligikaudu 10%-list erinevust Lenzetto imendumises. See toime ei oma tõenäoliselt kliiniliselt olulist erinevust Lenzetto igapäevases kasutamises (vt lõik 5.2). Siiski tuleb Lenzetto't kasutada ettevaatusega ekstreemsetes temperatuuritingimustes, nagu päevitamine või saun.

Lapsed

Turuletulekujärgsete kogemuste käigus on teatatud rindade suurenemisest ja rinnakoe tihenemisest eelpuberteedialistel tüdrukutel ning varasest puberteedist, günekomastiast ja rindade suurenemisest poistel, juhul kui on esinenud tahtmatu kokkupuude Lenzetto'ga. Enamikel juhtudel seisund lahenes pärast Lenzetto'ga kokkupuute lõppemist.

Arsti tähelepanu tuleb juhtida võimalikule tahtmatule Lenzetto manustamisele. Arst peab selgitama lapse ebatavalise seksuaalse arengu põhjuse. Juhul, kui ootamatu rindade areng või muutused on Lenzetto tahtmatu manustamise tulemus, peab arst naist nõustama, kuidas ravimit korrektselt kasutada laste juuresolekul. Naine peab katma Lenzetto manustamiskoha riidega, kui on võimalik, et keegi (eriti laps) võib selle piirkonnaga kokku puutuda. Kui ohutu kasutamise tingimusi ei ole võimalik täita, tuleb kaaluda Lenzetto kasutamise katkestamist.

Abiaine

Ravim sisaldab 65,47 mg alkoholi (etanol) ühes pihustuses, mis vastab 72,74 mg/mahuühikus. See võib põhjustada kahjustatud nahal põletustunnet. Alkohoolil põhinevad tooted on tuleohtlikud. Hoida eemal lahtisest tulest. Ravimi kasutamist tuleb vältida avatud leegi, süüdatud sigareti või mõne kuuma seadme (nt juuksefööni) läheduses, kuni spreid on kuivanud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Östrogeenide metabolismi võib kiirendada samaaegne kasutamine toimeainetega, mis indutseerivad ravimite ainevahetuses osalevaid ensüüme (täpsemalt tsütokroom P450 ensüüme), nagu antikongulsandid (nt fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).

Teadaolevalt tugevate inhibiitorite ritonaviiri ja nelfinaviiri steroidhormoonidega samaaegsel kasutamisel ilmnevad vastupidiselt indutseerivad omadused. Naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate (traditsiooniliste) taimsete preparaatide manustamine võib aktiveerida östrogeenide (ja progestageenide) metabolismi.

Transdermaalsel manustamisel puudub esmane maksapassaaž ja seetõttu võib ensüümide indutseerjate toime transdermaalselt manustatavatele östrogeenidele (ja progestageenidele) olla väiksem, kui suukaudselt manustatavatele hormoonidele.

Kliiniliselt võib östrogeenide ja progestageenide ainevahetuse aktiveerimine põhjustada toime vähenemist ja menstruatsioonitsükli muutusi.

Farmakodünaamilised koostoimed

Kliinilistes uuringutes HCV kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldas ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga ja ilma, esines rohkem kui 5-kordselt ülemist normi piiri (ULN) ületavaid ALAT kontsentratsioone märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu KHK. Naiste seas, kes kasutasid ravimeid, mis sisaldasid etüüülöstradioli asemel teist östrogeeni (nt östradiool), oli ALAT elevatsioonide esinemissagedus sarnane naistega, kes östrogeene ei kasutanud. Kuna selliseid teisi östrogeene kasutavaid naisi on vähe, on vajalik ettevaatus ravimi manustamisel koos kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, ning samuti koos glekapreviiri/pibrentasviiri raviskeemiga (vt lõik 4.4).

Koostoimete uuringuid Lenzetto'ga ei ole teostatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lenzetto ei ole raseduse ajal näidustatud. Kui rasestumine toimub ravi ajal Lenzetto'ga, tuleb ravi kohe lõpetada.

Enamiku epidemioloogiliste uuringute tulemused ei ole seni näidanud teratogeenset või fetotoksilist toimet, kui östrogeene manustati tahtmatult raseduse ajal.

Imetamine

Lenzetto ei ole imetamise ajal näidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole teostatud.

4.8 Kõrvaltoimed

12-nädalases randomiseeritud platseebokontrolliga Lenzetto uuringus, millesse kaasati 454 naist, randomiseeriti 80...90% naistest aktiivse toimeaine rühma ja 75...85% platseeborühma, mida manustati vähemalt 70 päeva jooksul.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel vastavalt MedDRA sageduse konventsioonile: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 1. Teatatud kõrvaltoimed

| Organsüsteemi klass (MedDRA 12.0) | Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) | Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) | Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) |
|--------------------------------------|--|---|---|
| Immuunsüsteemi häired | | Ülitundlikkusreaktsioon | |
| Psühhiaatrilised häired | | Depressiivne tuju, unetus | Ärevus, libiido vähenemine, libiido suurenemine |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Pearinglus | Migreen |
| Silma kahjustused | | Nägemishäired | Kontaktläätsede talumatus |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | | Vertiigo | |
| Südame häired | | Palpitatsioonid | |
| Vaskulaarsed häired | | Hüpertensioon | |
| Seedetrakti häired | Kõhuvalu, iiveldus | Kõhulahtisus, düspepsia | Kõhupuhitus, oksendamine |
| Naha ja nahaaluskoekahjustused | Lööve, sügelus | Nodoosne erüteem, urtikaaria, nahaärritus | Hirsutism, akne |

| Organsüsteemi klass (MedDRA 12.0) | Sage (≥1/100 kuni <1/10) | Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100) | Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000) |
|--|--|--|---|
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | Müalgia | Lihasspasmid |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Rindade valu rindade hellus, emaka/vaginaalne verejooks, sealhulgas vaheveritsus, metrorraagia | Rindade värvimuutus, eritis rindadest, tservikaalne polüüp, endometriaalne hüperplaasia, munasarja tsüst, vaginiit | Düsmenorröa, premenstruaalsioonilaadne verejooks, rindade suurenemine |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Turse, õlavarrevalu | Väsimus |
| Uuringud | Kehakaalu tõus, kehakaalu langus | Suurenenud gamma-glutamüültransferaas, vere kolesterooli sisalduse suurenemine | |

Lisaks turuletulekujärgsele järelevalvele on teatatud ka järgmistest kõrvaltoimetest:

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

- Alopeetsia
- Kloasm
- Nahavärvuse muutus.

Rinnanäärmevähi risk

- Naistel, kes on võtnud östrogeeni ja progestageeni kombineeritud ravi rohkem kui 5 aastat, on teatatud kuni 2 korda suuremat rinnanäärmevähi riski.
- Ainult östrogeeniga ravi saajatel on lisarisk väiksem, kui östrogeeni-progestageeni kombinatsioonide kasutajatel.
- Riski tase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).
- Allpool on toodud absoluutse riski hinnangud, mis põhinevad suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (WHI, *Women's Health Initiative*) ja suurima prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute metaanalüüsi tulemustel.

Prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute mahukaim metaanalüüs - Hinnanguline rinnavähi lisarisk pärast 5-aastast ravi naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²)

| Vanus HAR-ravi alguses (aastates) | Esinemus 1000 HAR-i mittekasutanu kohta 5-aastasel perioodil (50....54 aastat)* | Riskisuhe | Lisajuhud 1000 HAR-i kasutaja kohta pärast 5 aastat |
|---|--|------------------|--|
| Ainult östrogeeni sisaldav HAR | | | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| Östrogeeni-progestageeni kombinatsioon | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |
| *Tavapärane esinemissagedus 2015. aastal Inglismaal naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m ²) Märkus: Et rinnavähi tavapärane esinemissagedus erineb EL riikides, muutub proportsionaalselt ka rinnavähi lisajuhtude arv. | | | |

Hinnanguline rinnavähi lisarisk pärast 10-aastast ravi naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²)

| Vanus HAR-ravi alguses (aastates) | Esinemus 1000 HAR-i mittekasutanu kohta 10-aastaselt perioodil (54...59 aastat)* | Riskisuhe | Lisajuhud 1000 HAR-i kasutaja kohta pärast 10 aastat |
|---|--|-----------|--|
| Ainult östrogeeni sisaldav HAR | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| Östrogeeni-progestageeni kombinatsioon | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |
| *Tavapärane esinemissagedus 2015. aastal Inglismaal naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m ²) Märkus: Et rinnavähi tavapärane esinemissagedus erineb EL riikides, muutub proportsionaalselt ka rinnavähi lisajuhtude arv. | | | |

Uuring WHI– eeldatav rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast kasutamist

| Vanusevahemik (aastad) | Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul | Riskisuhe ja 95% CI | Lisajuhud 1000 HAR-i kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI) |
|---|--|---------------------|--|
| CEE ainult östrogeen | | | |
| 50...79 | 21 | 0,8 (0,7...1,0) | -4 (-6...0)* ² |
| CEE+MPA östrogeen-progestageen[‡] | | | |
| 50...79 | 17 | 1,2 (1,0...1,5) | +4 (0...9) |
| * ² WHI uuringus emakata naised, kellel rinnanäärmevähi risk ei suurenenud. ‡ Ravi esimese 5 aasta jooksul riski suurenemist ei esinenud, kui analüüsiti naisi, kes varem ei olnud HAR-i kasutanud. Pärast 5 aastat oli risk suurem kui mittekasutajatel. CEE- konjugeeritud hobuse östrogeen MPA- medroksüprogesteroonatsetaat | | | |

Endomeetriumi vähk

Menopausijärgsed emakaga naised

Endomeetriumi vähi risk on ligikaudu 5-1 HAR-i mittekasutaval emakaga naisel 1000-st.

Emakaga naistel ei ole soovitatav kasutada ainult östrogeeni sisaldavat HAR-i, kuna see suurendab endomeetriumi vähi riski (vt lõik 4.4).

Sõltuvalt ainult östrogeeni sisaldava ravi kestusest ja östrogeeni annusest, varieerub epidemioloogilistes uuringutes endomeetriumi vähi riski suurenemine vahemikus 5 kuni 55 lisajuhtu iga 1000 naise kohta vanuses 50...65.

Progestageeni lisamine ainult östrogeeni sisaldavale ravile vähemalt 12 päeval tsükli jooksul võib ennetada riski suurenemist. MWS (*Million Women Study*) uuringus ei esinenud kombineeritud HAR-i (järjestikuline või pidev) kasutamisel 5 aasta jooksul endomeetriumi vähi riski suurenemist (RR 1,0 (0,8...1,2)).

Munasarjavähi risk

Ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravi on seostatud munasarjavähi diagnoosimise riski vähese suurenemisega (vt lõik 4.4).

Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavähi suuremat riski käesoleval ajal hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31...1,56). 50...54-aastastel naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, tähendab see ligikaudu üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50...54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk ligikaudu kahel naisel 2000-st.

Venoosse trombemboolia risk

HAR-i seostatakse venoosse tromboosiga (VTE) 1,3...3-kordse suhtelise riski suurenemisega, sh süvaveenide tromboos või kopsuemboolia. Selliste juhtude esinemissagedus on tõenäolisem HAR-i kasutamise esimesel aastal (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused on esitatud allpool.

WHI uuringud – VTE lisarisk pärast 5-aastast kasutamist

| Vanusevahemik (aastad) | Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul | Riskisuhe ja 95% CI | Lisajuhud 1000 HAR-i kasutaja kohta |
|---|--|---------------------|-------------------------------------|
| Vaid suukaudne östrogeen ³ | | | |
| 50...59 | 7 | 1,2 (0,6...2,4) | 1 (-3...10) |
| Suukaudne östrogeeni- progestageeni kombinatsioon | | | |
| 50...59 | 4 | 2,3 (1,2...4,3) | 5 (1...13) |

³ Uuring emakata naistel

Südame isheemiatõve risk

- Südame isheemiatõve risk on vähesel määral suurenenud kombineeritud östrogeen-progestageen HAR-i kasutajatel vanuses üle 60 eluaasta (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi risk

- Ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeen-progestageenravi kasutamist on seostatud isheemilise insuldi suhtelise riski 1,5-kordse suurenemisega. HAR-i kasutamise ajal hemorraagilise insuldi risk ei ole suurenenud.
- Suhteline risk ei sõltu vanusest ega kasutamise ajast, kuid riski lähteväärtus on selgelt vanusest sõltuv. HAR-i kasutavatel naistel suureneb üldine insuldi risk vanuse suurenedes, vt lõik 4.4.

WHI kombineeritud uuringud – isheemilise insuldi⁴ lisarisk 5-aastase kasutamise jooksul

| Vanusevahemik (aastad) | Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul | Riskisuhe ja 95% CI | Lisajuhud 1000 HAR-i kasutaja kohta 5 aasta jooksul |
|------------------------|--|---------------------|---|
| 50...59 | 8 | 1,3 (1,1...1,6) | 3 (1...5) |

⁴ Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud.

Östrogeen ja/või progestageenravi korral on teatatud lisaks ka järgmistest kõrvaltoimetest: angioödeem, anafülaktoised/anafülaktilised reaktsioonid, glükoosi talumatus, depressioon, tujumuutused, ärrituvus, korea süvenemine, epilepsia süvenemine, dementsus (vt lõik 4.4), astma süvenemine, kolestaatilise ikterus, suurenenud risk sapipõie haiguse tekkeks, pankreatiit, maksa hemangioomide suurenemine, kloasm või melasm, mis võib püsima jääda ka peale ravimi katkestamist; multiformne erüteem, hemorraagiline lööve, juustekadu, artralgiad, galaktorröa, fibrotsüstilised muutused rinnas, emaka leiomüoomi suurenemine, muutused emakakaela sekreedis, emakakaela ektropium, vaginaalne kandidiaas, hüpokaltseemia (eelnev seisund).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Östrogeeni sisaldavate ravimite suurte annuste manustamise järgselt ei ole teatatud mingitest toimetest. Östrogeeni üleannustamise järgselt võib naistel esineda iiveldus ja oksendamine, rindade hellus, pearinglus, kõhuvalu, uimasus/väsimus ja läbimurdeveritus. Üleannustamise ravi on Lenzetto kasutamise lõpetamine koos sobiva sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, östrogeenid, looduslikud ja poolsünteetilised östrogeenid; östradiol; ATC-kood: G03CA03

Lenzetto tagab süsteemse östrogeenasendusravi vabastades östradioli, mis on peamine munasarjade poolt toodetav östrogeenne hormoon. Toimeaine sünteetiline 17-beetaöstradiol on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradioliga. See kompenseerib östrogeenide sekretsiooni menopausiaegset vähenemist ja leevendab sellest tingitud sümptomeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lenzetto manustamisel nahale on keskmine kuivamisaeag 90 sekundit (mediaan= 67 sekundit). Mitmekordse annustamise uuringus raviti postmenopausis naisi 14 päeva jooksul ühe, kahe või kolme 90 mikrolitri pihustusega käsivarre siseküljele. Östradioli tasakaalukontsentratsioon saavutati pärast 7...8-päevast Lenzetto manustamist.

Hommikuse manustamise järgse 24-tunnise perioodi jooksul püsis tase veres üldiselt stabiilne ning terapeutilises vahemikus ja maksimaalne kontsentratsioon tekkis kella 2 ja 6 vahel hommikul.

Kliinilises uuringus raviti postmenopausis naisi 12 nädala jooksul ühe, kahe või kolme 90 mikrolitri pihustusega käsivarre siseküljele ning östradioli tase veres määrati 4., 8. ja 12. nädalal. Östradioli tase suurenes sõltuvalt annuse suurenemisest (vastavalt üks, kaks või kolm pihustust), kuid suurenemine ei olnud annusega päris proportsionaalne.

Östradioli ja östrooni farmakokineetilisi parameetreid ühe, kahe või kolme 90 mikrolitri Lenzetto pihustuse manustamisel uuriti edasi kliinilises uuringus ning selle tulemused on kirjeldatud tabelis 2.

Tabel 2. Farmakokineetilised parameetrid 14. päeval (ei ole kohandatud algväärtusega)

| FK parameeter ¹ | Lenzetto ööpäevaste annuste arv | | |
|----------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 1 pihustus (N = 24) | 2 pihustust (N = 23) | 3 pihustust (N = 24) |
| Östradiol (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 |
| Östroon (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 kõik väärtused on geomeetriselised keskmised.

Teises farmakokineetilises uuringus hinnati östradioli kontsentratsiooni plasmas 20 postmenopausis naisel, keda raviti 18 päeva Lenzetto kolme 90 mikrolitri pihustusega käsivarre siseküljele. Selles uuringus ei täheldatud erinevusi östradioli imendumises, kui 1 tund enne Lenzetto manustamist kasutati päikesekaitsekreemi. Kui päikesekaitsekreemi kasutati 1 tund pärast Lenzetto manustamist, ilmnes östradioli imendumises ligikaudu 10%-line vähenemine (vt lõik 4.4).

Uuringud näitavad, et võrreldes manustamisega küünarvarre siseküljele, on östradioli imendumine võrreldav, kui Lenzetto't manustatakse reiele, kuid on väiksem, kui manustatakse kõhunahale.

Östradioli ülekandumine Lenzetto manustamise ajal

Kliinilises uuringus 20-1 postmenopausis naisel, keda raviti kolme 90 mikrolitri östradioli transdermaalse pihustusega (1,53 mg/pihustus) käsivarre siseküljele üks kord ööpäevas, hinnati ülekandumisrisiki hoides käsivart 1 tund pärast manustamist 5 minuti jooksul meesterahva käsivarre

siseküljel. Kliinilise uuringu käigus ei täheldatud östradioli ülekandumist olulisel määral. Teave ülekandumise kohta 1 tunni jooksul pärast manustamist ei ole saadaval (vt lõik 4.4).

Nahatemperatuuri tõus

Biosaadavusuuringus hinnati ümbritseva õhu kõrgema temperatuuri mõju 24-l tervel postmenopausis naisel, manustades 2 pihustust käsivarrele. Selle uuringu käigus täheldati, et temperatuuri muutus 35°C-ni 4 tunni jooksul põhjustas võrreldavat muutust imendumismääras, erinevus oli ligikaudu 10% võrreldes andmetega, mis saadi toatemperatuuril.

Ülekaalulised ja rasvunud naised

Et hinnata rasvumuse mõju imendumisele, viidi läbi üksikannuse võrdlev biosaadavuse uuring. Uuringus võrreldi östradioli 1,53 mg/pihustus (90 mikrolitrit) imendumist rasvunud ning normaalkaaluga naistel normaalse temperatuuri tingimustes pärast kahe annuse manustamist käsivarrele. Vastavalt konjugeerimata östradioli ja östrooni korrigeeritud algväärtusele, oli imendumismäär ligikaudu 33...38% ja 15...17% madalam, samas kui maksimaalse imendumise mediaani täheldati 12...14 tundi varem. Algväärtuse suhtes korrigeeritud kogu östrooni imendumismäär- ja kiirus on rasvunud postmenopausis naistel vastavalt ligikaudu 7% madalam ja ligikaudu 22% kõrgem. T_{max} on rasvunud postmenopausis naistel edasi lükkunud ligikaudu 6 tundi.

Jaotumine

Veres ringlevad östrogenid on suurel määral seotuna suguhormooni siduva globuliini (SHBG) ja albumiiniga.

Biotransformatsioon

Östradiol konverteeritakse tagasi östrooniks ning mõlemad võivad konverteeruda östriooliks, mis on peamine uriiniga väljutatav metaboliit. Östrogenid läbivad ka enterohepaatilise retsirkulatsiooni läbides sulfaat- ja glükuroniidkonjugatsiooni maksas, konjugaatide sapiga soolde eritumise ja hüdrolüüsi soolestikus, millele järgneb uuesti imendumine. Postmenopausis naistel on suur hulk ringlevast östrogenist sulfaatkonjugaatidena, eriti östroonsulfaadina, mis toimib aktiivsete östrogenide moodustumise tsirkuleeriva reservuaarina.

Eritumine

Östradiol, östroon ja östriool eritatakse esmaselt uriini glükuroniidide ja sulfaatidena. Kui tasakaalukontsentratsioon oli saavutatud, taastus östradioli, östrooni ja östriooli plasmakontsentratsioonide algväärtus rohkem kui 1 nädala jooksul pärast ravi katkestamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalsed uuringud üldise toksilisuse kohta ei näidanud täiendavaid riske lisaks sellele, mis on antud ravimi omaduste kokkuvõttes juba kirjeldatud. Looduslike ja sünteetiliste östrogenide pikaajaline pidev kasutamine teatud loomaliikidel suurendab rinna-, emaka-, emakakaela-, vagiina-, tupe ja maksakartsinoomide tekkesagedust (vt lõik 4.4).

Loomkatsed östradioli või östradiolvaleraadiga on näidanud embrüoletaalset toimet isegi suhteliselt madalates annustes. Täheldati kuse- ja suguteede väärarenguid ning meessoost loodetel naissoo tunnuste arengut.

Oktisalaat on ravimi koostisesse lisatud abiainena naha läbitavuse parandamiseks. Oktisalaati on aastaid laialt kasutatud kaubanduslikes nahale manustatavates toodetes. Kuigi puuduvad vormikohased toksilisuse uuringud, ei kujuta oktisalaat tõenäoliselt mingit ohtu inimesele, kuna nii suukaudne äge toksilisus kui ka subkrooniline nahale või suukaudse manustamise järgne toksilisus on oksisalaadil madal. Fototoksilisuse ja fotokontaktallergia testid inimesel olid negatiivsed. Samuti olid negatiivsed mutageensuse, klastogeensuse, fotomutageensuse ja foto-klastogeensuse testid, mis teostati kasutades bakteriaalseid ja koekultuuride teste.

Põhinedes hormoonaktiivsuse ja genotoksilisuse uuringutele ja võttes arvesse oktisalaadi piiratud imendumist läbi naha, oktisalaadi suhteliselt väikest annust tootes (8,5%), ning et vaatamata

laialdasele kasutamisele päikesekaitsekreemides ja kosmeetikumides ei ole kõrvaltoimetest teavitatud, on oktsisalaadi toime inimese reproduktsioonitoksilisusele või kartsinogeenne toime ebatõenäoline.

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et toimeaine östradioolhemihüdraat võib kujutada ohtu veekeskkonnale, eriti kaladele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Oktisalaat
Etanool 96%

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Kasutada ära 56 päeva jooksul pärast esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis ja lasta külmuda.
Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Sisaldab etanooli, mis on tuleohtlik. Hoida eemal kuumaallikatest, lahtisest leegist ja teistest süttivatest allikatest.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lahus on pakendatud klaasviaali, millel on mõõtepump. Sisu ümbritseb plastikkate, millel on koonusekujuline otsik, mis aitab kontrollida mõõdetud annuse kaugust, nurka ja manustamispiirkonda.

Üks konteiner sisaldab 6,5 ml transdermaalse spreid lahust ning pärast aktiveerimist on see mõeldud 56 annuse väljastamiseks.

Pakendi suurused:
1 plastikkonteiner 6,5 ml (56 annust).
3 plastikkonteinerit 3x6,5 ml (3x56 annust).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pärast 56 spreipihustuse manustamist tuleb konteiner hävitada, isegi kui see sisaldab veel lahuse jääke. Väljutatud pihustuste arv tuleb märkida karbil olevasse tabelisse. Ravimijäägid võivad jääda kasutatud konteineritesse, mistõttu neid ei tohi visata olmejäätmete hulka. Tühjad konteinerid tuleb tagastada apteeki hävitamiseks. See ravimpreparaat võib kujutada ohtu keskkonnale (vt lõik 5.3).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest,

Gyömrői út 19-21.
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

881715

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.09.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.05.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2022