Lenzetto

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lenzetto 1,53 mg/dose, solution pour pulvérisation transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque spray libère 90 microlitres de spray transdermique, une solution contenant 1,53 mg d'œstradiol (équivalent à 1,58 mg d'œstradiol hémihydraté).

Excipient à effet notoire : chaque spray contient 65,47 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation transdermique
La solution est transparente, incolore à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement hormonal de substitution (THS) pour traiter les symptômes de déficit d'œstrogène chez les femmes ménopausées (chez les femmes dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois ou ménopausées chirurgicalement, avec utérus intact ou hystérectomisées).

L'expérience du traitement des femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Lenzetto est administré une fois par jour, soit en tant que monothérapie soit dans le cadre d'un traitement séquentiel continu (lorsqu'il est combiné à un progestatif).

Une vaporisation d'une dose calibrée est administrée une fois par jour sur la peau sèche et non abimée de l'avant-bras, comme dose de départ. La posologie peut être augmentée jusqu'à deux vaporisations d'une dose calibrée sur l'avant-bras, en fonction de la réponse clinique. L'augmentation de la posologie doit être basée sur le degré des symptômes de la ménopause de la patiente et doit s'effectuer uniquement après au minimum 4 semaines de traitement continu par Lenzetto. La dose quotidienne maximale est de 3 vaporisations d'une dose calibrée (4,59 mg/jour) sur l'avant-bras. L'augmentation de la posologie doit être discutée avec le médecin. Pour les patientes qui ont des difficultés pour appliquer la dose prescrite sur des zones distinctes, qui ne se chevauchent pas, située sur le même avant-bras, Lenzetto peut également être appliqué sur l'autre avant-bras, ou sur des endroits situés sur la partie interne de la cuisse.

Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir également rubrique 4.4).

Lorsque le degré de symptômes de la ménopause d'une patiente ne diminue pas après une augmentation de la dose, la patiente doit revenir à sa dose précédente.

Les patientes doivent être réévaluées périodiquement, en fonction du tableau clinique (par ex., à 3 à 6 mois d'intervalle), pour déterminer si le traitement est toujours nécessaire (voir rubrique 4.4).

Lorsque des œstrogènes sont prescrits à une femme ménopausée non-hystérectomisée, il convient également d'ajouter au traitement un progestatif approuvé pour l'ajout au traitement par œstrogène afin de réduire le risque de cancer de l'endomètre. Seuls des progestatifs approuvés pour l'ajout au traitement par œstrogène doivent être administrés.

Chez les femmes non-hystérectomisées
Chez les femmes non-hystérectomisées, le produit doit être associé à un progestatif approuvé pour l'ajout au traitement par œstrogène selon un schéma posologique séquentiel et continu : l'œstrogène est administré en continu. Le progestatif est ajouté au minimum pendant 12 à 14 jours de chaque cycle de 28 jours, de manière séquentielle.

Il convient de conseiller les patientes naïves de traitement et les patientes qui souhaitent modifier leur THS (cyclique, séquentiel ou combiné continu) sur la manière d'instaurer le traitement.
Durant les périodes au cours desquelles l'œstrogène est associé au progestatif, il est possible d'observer un saignement de privation. Un nouveau cycle de traitement de 28 jours est démarré sans observer de pause.

Chez les femmes hystérectomisées
Sauf en cas de diagnostic antérieur d'endométriose, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif chez les femmes hystérectomisées.

Femmes en surpoids et obèses
Des données limitées indiquent que la vitesse et le degré d'absorption de Lenzetto peuvent être réduits chez les femmes en surpoids et obèses. Durant le traitement, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de Lenzetto. La modification de la dose doit être discutée avec le médecin.

La population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Lenzetto dans la population pédiatrique.

Une dose manquée
En cas d'oubli de dose, la patiente doit compenser la dose manquée dès qu'elle s'en souvient et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, elle doit sauter la dose manquée et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si une ou plusieurs doses sont manquées, une pulvérisation d'amorçage dans le capuchon est nécessaire. L'oubli d'une dose peut augmenter la probabilité d'un saignement intermenstruel et de pertes de sang.

Mode d'administration
Le récipient doit être tenu en position verticale droite pour la vaporisation. Avant d'utiliser un nouvel applicateur pour la première fois, la pompe doit être amorcée en vaporisant trois fois dans le capuchon.

La dose quotidienne correspond à une vaporisation sur la partie interne de l'avant-bras. Si la dose quotidienne prescrite est de deux ou trois vaporisations, celles-ci doivent être appliquées sur des zones adjacentes qui ne se chevauchent pas (côte à côte) de 20 cm^2 sur la surface interne du bras, entre le coude et le poignet, que l'on laisse sécher pendant environ 2 minutes. Les femmes doivent couvrir le site d'application avec un vêtement si une autre personne est susceptible d'être en contact avec cette zone de la peau après que le spray ait séché. Le site d'application ne doit pas être lavé pendant 60 minutes. Ne pas laisser une autre personne toucher le site d'application dans les 60 minutes suivant la vaporisation.

Les patients doivent être informés que les enfants ne doivent pas être au contact avec la zone du corps sur laquelle le spray d'estradiol a été pulvérisé (voir rubrique 4.4). Si un enfant entre en contact avec la partie du bras sur laquelle Lenzetto a été vaporisé, la peau de l'enfant doit être lavée avec du savon et de l'eau dès que possible.

Des études suggèrent que par rapport à une application sur la surface interne de l'avant-bras, l'absorption d'œstradiol est identique pour une application de Lenzetto sur la peau de la cuisse, mais inférieure pour une application sur la peau de l'abdomen.

Si le produit est utilisé conformément aux instructions, quelle que soit la forme ou le motif de pulvérisation sur la peau, chaque bouffée délivrera la même quantité d'ingrédient sur la peau.

Température élevée de la peau
L'effet d'une augmentation de la température ambiante sur Lenzetto a été étudié et aucune différence cliniquement pertinente au niveau du degré d'absorption de Lenzetto n'a été observée. Toutefois, Lenzetto doit être utilisé avec précaution dans des conditions de températures extrêmes, comme dans un sauna ou lors d'un bain de soleil, par exemple.

Application d'un écran solaire
En cas d'application d'un écran solaire environ une heure après l'administration de Lenzetto, l'absorption d'œstradiol peut diminuer de 10%. Lorsqu'un écran solaire a été appliqué environ une heure avant le Lenzetto, aucun effet sur l'absorption n'a été observé (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent de cancer du sein;
- Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes (par ex., cancer de l'endomètre) connues ou suspectées;
- Hémorragie génitale non diagnostiquée;
- Hyperplasie endométriale non traitée;
- Thromboembolie veineuse antérieure ou présente (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire);
- Troubles thrombophiliques connus (par ex., déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4);
- Maladie thrombo-embolique artérielle active ou récente (par ex., angor, infarctus du myocarde);
- Maladie hépatique aiguë, ou antécédent de maladie hépatique tant que les résultats des analyses de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux;
- Porphyrie;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des symptômes de la ménopause, le THS doit être instauré que si les symptômes portent atteinte à la qualité de la vie. Dans tous les cas, il convient d'évaluer attentivement les risques et bénéfices au moins une fois par an et le THS ne doit être poursuivi que tant que le bénéfice est supérieur au risque.

Les informations concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause prématurée sont limitées. Toutefois, en raison du faible taux de risque absolu chez les femmes plus jeunes, l'équilibre entre bénéfices et risques pour ces femmes peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen médical/suivi
Avant d'instaurer ou de réinstaurer un THS, il convient de relever les antécédents médicaux personnels et familiaux complets. L'examen physique (notamment l'examen pelvien et des seins) doit en tenir compte et doit également être guidé par les contre-indications et les mises en garde concertant l'utilisation du produit. Durant le traitement, il est recommandé d'effectuer des bilans périodiques dont la fréquence et la nature sont adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent savoir quels sont les changements observés au niveau des seins qu'elles doivent signaler à leur médecin ou infirmière (voir « Cancer du sein » ci-dessous). Il convient d'effectuer des investigations, notamment à l'aide d'outils d'imagerie appropriés, comme la mammographie, conformément aux pratiques de dépistage actuellement acceptées, modifiées en fonction des besoins cliniques de la personne.

Affections qui nécessitent une surveillance
Si l'une des affections suivantes est présente, existait antérieurement, et/ou s'est aggravée durant la grossesse ou un traitement hormonal préalable, la patiente doit faire l'objet d'une étroite surveillance. Il convient de tenir compte du fait que ces affections peuvent récidiver ou s'aggraver durant le traitement avec Lenzetto, en particulier :

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose
- Facteurs de risque pour troubles thromboemboliques (voir ci-après)
- Facteurs de risque pour le développement de tumeurs œstrogéno-dépendantes, par ex., premier degré d'hérédité pour un cancer du sein
- Hypertension
- Troubles hépatiques (par ex., adénome hépatique)
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire
- Lithiase biliaire
- Migraine ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-après)
- Épilepsie
- Asthme
- Otosclérose

Raisons pour un retrait immédiat du traitement
Le traitement doit être interrompu si une contre-indication est découverte et également si une des situations suivantes se présente :

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Élévation significative de la tension artérielle
- Nouvelle manifestation d'une céphalée de type migraine
- Grossesse

Hyperplasie endométriale et carcinome
Chez les femmes non-hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de carcinome augmente lorsque des œstrogènes sont administrés

seuls pendant des périodes prolongées. L'augmentation signalée du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices de traitement uniquement à base d'œstrogène est de 2 à 12 fois supérieure comparativement aux non utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose d'œstrogène (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement le risque peut rester élever pendant au moins 10 ans.

L'ajout d'un progestatif administré de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois par cycle de 28 jours ou un traitement œstro-progestatif continu chez des femmes non-hystérectomisées réduit le risque associé à un THS uniquement à base d'œstrogène.

Pour Lenzetto, la sécurité endométriale des progestatifs ajoutés n'a pas été étudiée.

Des saignements intermenstruels et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. Si les saignements intermenstruels ou les « spottings » surviennent après un certain temps sous traitement, ou continuent après l'arrêt du traitement, il convient d'en explorer la raison, et cela peut comprendre une biopsie de l'endomètre pour exclure tout cancer de l'endomètre.

Une stimulation œstrogénique non compensée peut entraîner une transformation pré-maligne ou maligne des foyers résiduels d'endométriose. Par conséquent, l'ajout de progestatifs au traitement œstrogénique de substitution doit être envisagé chez les femmes ayant subi une hystérectomie en raison d'une endométriose, si on sait qu'elles présentent une endométriose résiduelle.

Cancer du sein
L'ensemble des données montre un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstroprogestatif, ou chez elles prenant un THS à base d'œstrogènes seules, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

Traitement œstroprogestatif combiné

- L'essai randomisé contrôlé contre placebo Women's Health Initiative study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent tous deux une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS œstro-progestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement par œstrogènes seuls

- L'essai WHI n'a mis en évidence aucune augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS uniquement à base d'œstrogène. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association œstrogènes-progestatif (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Le THS, en particulier le traitement œstro-progestatif, augmente la densité des images de mammographie, ce qui peut gêner la détection radiologique du cancer du sein.

Cancer de l'ovaire
Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec l'utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Thromboembolie veineuse

- Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux (TEV), c'est-à-dire, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.8).
- Les patientes connues pour présenter des anomalies thrombophiliques ont un risque accru de TEV et le THS peut augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).
- Les facteurs de risque généralement reconnus de la TEV comprennent l'utilisation d'œstrogènes, un âge plus avancé, une intervention chirurgicale majeure, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m^2), la période de la grossesse/postpartum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'y a pas de consensus sur le rôle éventuel des varices dans la TEV.

Comme c'est le cas pour tous les patients dans le cadre du suivi postopératoire, il convient d'envisager des mesures prophylactiques pour prévenir une TEV suite à une intervention chirurgicale. Si une immobilisation prolongée est prévue après une intervention chirurgicale programmée, il est recommandé d'arrêter temporairement le THS 4 à 6 semaines auparavant. Le traitement ne doit pas être réinstauré avant que la patiente ait retrouvé une mobilité normale.

- Chez les femmes sans antécédent de TEV mais dont un parent proche au premier degré a des antécédents de thrombose à un jeune âge, il est possible de proposer à la patiente un dépistage après l'avoir soigneusement avertie des limites de ce dernier (seule une proportion des anomalies thrombophiliques est identifiée lors du dépistage).

Si une anomalie thrombophilique est identifiée comme étant affiliée à une thrombose chez un membre de la famille, ou si l'anomalie est « sévère » (par ex., déficit en antithrombine, protéine S ou protéine C ou une combinaison de ces déficits) le THS est contre-indiqué.

- Il convient de tenir compte soigneusement du rapport entre bénéfice et risque de l'utilisation d'un THS chez les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique.
- Si une TEV survient après avoir commencé le traitement, le médicament doit être arrêté. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent contacter leur médecin immédiatement dès qu'elles prennent conscience d'un symptôme thromboembolique potentiel (par ex., gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne (MC)
Les essais randomisés contrôlés n'apportent aucune preuve d'une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans MC ayant reçu un THS œstro-progestatif ou uniquement à base d'œstrogène.

Traitement œstro-progestatif
Le risque relatif de MC durant l'utilisation d'un THS œstro-progestatif est légèrement accru. Le risque absolu de MC de référence étant fortement

dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de MC dus à l'utilisation d'un traitement œstro-progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

Traitement uniquement à base d'œstrogène
Les données d'essais randomisés contrôlés n'ont mis en évidence aucune augmentation du risque de MC chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement uniquement à base d'œstrogène.

Accident vasculaire cérébral ischémique
Le traitement œstro-progestatif et le traitement uniquement à base d'œstrogène sont associés à un risque d'accident vasculaire cérébral ischémique 1,5 fois supérieur. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause. Cependant, le risque d'accident vasculaire cérébral de référence étant fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes qui utilisent un THS, augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Anomalies de la vision
Des cas de thromboses vasculaires rétiniennes ont été signalés chez les femmes recevant des œstrogènes. Il convient d'interrompre le médicament immédiatement en attendant l'examen en cas de perte partielle ou complète soudaine de la vision ou d'apparition soudaine d'une proptose, diplopie ou migraine. Si l'examen révèle un papillœdème ou des lésions vasculaires de la rétine, les œstrogènes doivent être interrompus de manière permanente.

Elévations du taux d'ALAT
Au cours des essais cliniques menés auprès de patients traités pour des infections par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec et sans ribavirine,, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Voir rubrique 4.5.

Autres pathologies
Les œstrogènes peuvent entraîner une rétention de fluides, et les patientes présentant un dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent donc faire l'objet d'une étroite observation.

Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angiocœdème héréditaire ou acquis.

Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement suivies durant un traitement œstrogénique de substitution ou traitement hormonal de substitution car de rares cas de d'augmentations très importantes des taux plasmatiques de triglycérides entraînant une pancréatite ont été rapportés avec le traitement œstrogénique dans le cadre de cette pathologie.

Les œstrogènes augmentent le taux de la globuline liant la thyroxine (TBG), entraînant une augmentation de l'hormone thyroïdienne totale circulante, mesurée par le taux de PBI (taux d'iode lié aux protéines), des taux de T4 (par chromatographie sur colonne ou par dosage radio-immunologique) ou des taux de T3 (par dosage radio-immunologique). Le taux de fixation de la T3 sur résine est diminué, ce qui correspond à une augmentation du taux de TBG. Les concentrations de T4 et T3 libres ne sont pas altérées. Les autres protéines de liaison peuvent avoir des taux sériques élevés, c'est-à-dire, la globuline liant les corticoïdes (CBG), la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), entraînant ainsi une augmentation du taux de corticostéroïdes et stéroïdes sexuels circulants, respectivement. Les concentrations d'hormone libre ou biologiquement active restent inchangées. Les taux d'autres protéines plasmatiques peuvent augmenter (angiotensinogène/substrat de rénine, alpha-l-antitrypsine, céruléoplasmine).

L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent une augmentation du risque d'une éventuelle démence chez les femmes débutant un traitement THS œstro-progestatif continu ou un THS uniquement à base d'œstrogène, après 65 ans.

Application d'un écran solaire
En cas d'application d'un écran solaire environ une heure après l'administration de Lenzetto, l'absorption d'œstradiol peut diminuer de 10 %. Lorsqu'un écran solaire a été appliqué environ une heure avant l'administration de Lenzetto, aucun effet sur l'absorption n'a été observé (voir section 5.2).

Température élevée de la peau
L'effet d'une augmentation de la température ambiante a été étudié et une différence d'environ 10 % a été observée au niveau de l'absorption de Lenzetto. On ne pense pas que cet effet ait une importance sur le plan clinique pour l'administration quotidienne de Lenzetto (voir rubrique 5.2). Néanmoins, Lenzetto doit être utilisé avec précaution dans des conditions de températures extrêmes, comme dans un sauna ou lors d'un bain de soleil, par exemple.

Population pédiatrique

Transfert potentiel d'estradiol aux enfants

L'estradiol en spray peut être transféré accidentellement aux enfants à partir de la zone cutanée où il a été pulvérisé.

Des cas de développement de la poitrine et de masses mammaires chez des femmes prépubères, de puberté précoce, de gynécomastie et de masses mammaires chez les hommes prépubères après une exposition secondaire involontaire à l'estradiol en spray ont été signalés après la commercialisation. Dans la plupart des cas, l'affection s'est résorbée avec la suppression de l'exposition à l'estradiol.

Les patients doivent être informés :
– de ne pas laisser d'autres personnes, en particulier les enfants, être au contact avec la zone cutanée exposée et de couvrir le site d'application avec des vêtements si nécessaire. En cas de contact, la peau de l'enfant doit être lavée à l'eau et au savon dès que possible.
– de consulter un médecin en cas de signes et de symptômes (développement des seins ou autres changements sexuels) chez un enfant qui pourrait avoir été exposé accidentellement à l'estradiol en spray.

En cas de possibilité d'une exposition secondaire accidentelle au Lenzetto, le médecin doit identifier la cause du développement sexuel anormal de l'enfant. Si un développement des seins ou des changements non anticipés sont déterminés comme étant le résultat d'une exposition accidentelle au Lenzetto, le médecin doit donner des conseils à sa patiente concernant l'utilisation et la manipulation appropriées de Lenzetto en présence d'enfants. Il convient d'envisager d'arrêter d'utiliser Lenzetto si les conditions d'une utilisation sans danger ne sont pas satisfaites.

Excipient
Ce médicament contient 65,47 mg d'alcool (éthanol) par dose, équivalent à 72,74% p/v.
Cela peut provoquer une sensation de brûlure sur une peau endommagée.
Les produits à base d'alcool sont inflammables. Tenez-vous à l'écart du feu. Pendant l'utilisation de l'appareil, évitez les flammes nues, les cigarettes allumées ou l'utilisation de certains appareils chauds (par exemple, les sèche-cheveux), jusqu'à ce que le spray ait séché sur votre peau.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (par ex., phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par ex., rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des œstrogènes (et des progestatifs).

L'administration transdermique évite l'effet de premier passage hépatique, et par conséquent, le métabolisme des œstrogènes (et des progestatifs) administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.

L'augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Effet de THS avec des œstrogènes sur d'autres médicaments
Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes réduisent de manière significative les concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'administration concomitante, en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises épileptiques. Bien que l'interaction possible entre le traitement hormonal de substitution et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on s'attend à ce qu'une interaction similaire existe, ce qui pourrait conduire à une réduction du contrôle des crises épileptiques chez les femmes prenant les deux médicaments simultanément.

Interactions pharmacodynamiques
Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.
Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant des oestrogènes autre que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol.
Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirineglécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

Aucune étude d'interaction n'a été menée pour Lenzetto.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Lenzetto n'est pas indiqué durant la grossesse. En cas de grossesse durant le traitement par Lenzetto, le médicament doit être arrêté immédiatement.
Les résultats de la plupart des études épidémiologiques menées jusqu'à présent et pertinentes en ce qui concerne l'exposition accidentelle du fœtus à des œstrogènes, n'indiquent aucun effet tératogène ou fœtotoxique.

Allaitement
Lenzetto n'est pas indiqué durant l'allaitement.

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude portant sur les effets de Lenzetto sur l’aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n’a été réalisée.

4.8 Effets indésirables

Dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo de 12 semaines sur Lenzetto menée auprès de 454 femmes, 80 à 90 % des femmes randomisées pour recevoir la substance active ont reçu au moins 70 jours de traitement et 75 à 85 % des femmes randomisées pour recevoir un placebo ont reçu au moins 70 jours de traitement.

Les événements indésirables sont classés en fonction de la classe d’organes et de leur fréquence, selon la convention de fréquence du MedDRA : fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Tableau 1 : Événements indésirables signalés

Classe de système d'organes (MedDRA 12.0)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections du système immunitaire		Réaction d'hypersensibilité	
Affections psychiatriques		Humeur dépressive, Insomnie	Anxiété, Diminution de la libido, Augmentation de libido
Affections du système nerveux	Céphalée	Étourdissements	Migraine
Affections oculaires		Troubles visuels	Intolérance aux lentilles de contact
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	
Affections cardiaques		Palpitations	
Affections vasculaires		Hypertension	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, Nausées	Diarrhée, Dyspepsie	Ballonnements, Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée, Prurit	Érythème noueux, Urticaire, Irritation cutanée,	Hirsutisme, Acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	Spasmes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, Tension mammaire, Saignement utérin/vaginal, notamment « spotting », Métrorrhagie	Décoloration mammaire Écoulement mammaire, Polype cervical, Hyperplasie endométriale, Kyste ovarien, vaginitis	Dysménorrhée, Syndrome rappelant le syndrome prémenstruel, Augmentation du volume mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème, Douleur au niveau des aisselles	Fatigue
Investigations	Augmentation du poids, Diminution du poids	Augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, Augmentation du taux de cholestérol sanguin	

De plus, dans le cadre de la surveillance après commercialisation, les événements indésirables suivants ont été signalés :
Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Alopécie
- Chloasma
- Décoloration de la peau

Risque de cancer du sein

- Une augmentation 2 fois supérieure du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes suivant un traitement œstro-progestatif pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations œstroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
		THS par œstrogènes seuls	
50	13,3	1,2	2,7
		Association œstroprogestative	
50	13 ,3	1,6	8,0

***** Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)
Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
		THS par œstrogènes seuls	
50	26,6	1,3	7,1
		Association œstroprogestative	
50	26,6	1,8	20,8

***** Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)
Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Étude WHI aux États-Unis – Risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âges (années)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
		Traitement uniquement à base d'œstrogène (œstrogènes conjugués équins, CEE)	
de 50 à 79	21	0,8 (0,7 à 1,0)	-4 (-6 à 0)*[2]
		œstrogène CEE + progestatif acétate de médroxyprogestérone (MPA) ‡	
de 50 à 79	17	1,2 (1,0 à 1,5)	+4 (0 à 9)

*[2] Étude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.
‡Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, aucune augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement n'a été observée : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.
CEE : oestrogènes conjugués équins
MPA : médroxyprogestérone acétate

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non-hystérectomisées
Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 cas pour 1 000 femmes non-hystérectomisées et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non-hystérectomisées, l'utilisation d'un THS uniquement à base d'œstrogène n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement uniquement à base d'œstrogène et de la dose d'estrogène, et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement uniquement à base d'œstrogène pendant au minimum 12 jours par cycle, permet de prévenir l'augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant cinq ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 (0,8 à 1,2)).

Cancer ovarien
L'utilisation d'un THS par oestrogènes seuls ou par une combinaison d'oestrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).
Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de thromboembolie veineuse
Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux (TEV), c'est-à-dire, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Voici les résultats des études WHI :

Études WHI – Risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement

Plage d'âges (années)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
Œstrogène par voie orale uniquement[3]			
de 50 à 59	7	1,2 (0,6 à 2,4)	1 (-3 à 10)
Traitement œstro-progestatif par voie orale			
de 50 à 59	4	2,3 (1,2 à 4,3)	5 (1 à 13)

[3] *Étude chez des femmes hystérectomisées*

Risque de maladie coronarienne

- Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS œstro-progestatif au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

- Le traitement œstro-progestatif et le traitement uniquement à base d'œstrogène sont associés à une augmentation d'1,5 fois du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.
- Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Études WHI combinées – Risque additionnel d'accident vasculaire cérébral[4] sur 5 ans de traitement

Plage d'âges (années)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans
de 50 à 59	8	1,3 (1,1 à 1,6)	3 (1 à 5)

[4] *Aucune distinction n'a été faite entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.*

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés lors de l'administration d'un traitement œstrogénique et/ou progestatif : angio-œdème, réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques, intolérance au glucose, dépression mentale, troubles de l'humeur, irritabilité, exacerbation de la chorée, exacerbation de l'épilepsie, démence (voir rubrique 4.4), exacerbation de l'asthme, ictère cholestatique, augmentation de l'incidence de calculs biliaires, pancréatite, extension des hémangiomes hépatiques, chloasma ou mélasma, pouvant persister après l'arrêt du médicament ; érythème polymorphe, éruption hémorragique, perte des cheveux, arthralgies, galactorrhée, changements fibrokystiques du sein, augmentation de la taille des léiomyomes utérins, modification dans la quantité de sécrétion du col de l'utérus, modifications au niveau d'un ectropion cervical, candidose vaginale, hypocalcémie (affection préexistante).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Aucun effet n'a été rapporté suite à l'ingestion aiguë de produits contenant d'importantes doses d'œstrogène. Un surdosage d'œstrogène peut provoquer des nausées et vomissements, une certaine tension mammaire, des étourdissements, des douleurs abdominales, somnolence et fatigue, et des saignements de privation peuvent survenir chez certaines femmes. Le traitement du surdosage consiste en l'arrêt de Lenzetto et l'instauration de soins symptomatiques appropriés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs du système génital, œstrogènes, œstrogènes naturels et semi-synthétiques, non-associés; œstradiol, Code ATC : G03CA03

Lenzetto procure un traitement œstrogénique de substitution systémique en libérant de l'œstradiol, la principale hormone œstrogénique sécrétée par les ovaires. Le principe actif, 17β-œstradiol de synthèse est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Il se substitue à l'arrêt de production des œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Lorsque Lenzetto est appliqué sur la peau, le temps moyen de séchage est de 90 sec (médiane = 67 sec).
Dans une étude portant sur plusieurs doses, des femmes ménopausées ont été traitées pendant 14 jours avec une, deux ou trois vaporisations de 90 microliter de Lenzetto sur la partie interne de l'avant-bras. Les concentrations sériques d'œstradiol ont semblé atteindre un état d'équilibre après 7 à 8 jours d'application de Lenzetto.
Suite à l'administration matinale, les taux sanguins sont restés relativement stables et dans la plage des valeurs thérapeutiques tout au long de la période de 24 heures suivant l'administration, avec des pics de concentration entre 2h00 et 6h00 du matin.

Dans une étude clinique, des femmes ménopausées ont été traités pendant 12 semaines avec une, deux ou trois vaporisations de 90 microliter de Lenzetto sur la partie interne de l'avant-bras et les taux sanguins d'œstradiol ont été mesurés aux Semaines 4, 8 et 12. L'exposition à l'œstradiol a augmenté avec l'augmentation de la dose (une, deux, trois vaporisations, respectivement) mais l'augmentation était moins que proportionnellement à la dose.
Les paramètres pharmacocinétiques pour l'œstradiol et l'estrone obtenus avec une, deux ou trois vaporisations de 90 microliter de Lenzetto, ont été examinés de manière plus approfondie dans une étude clinique et sont décrits dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques le Jour 14 (non ajustés par rapport à la référence)

Paramètre PK[1]	**Nombre de vaporisations quotidiennes de Lenzetto**		
	1 vaporisation (N = 24)	**2 vaporisations (N = 23)**	**3 vaporisations (N = 24)**
Œstradiol (pg/ml)			
Cmax	31,2	46,1	48,4
Cmin	10,3	16,4	18,9
Cmoyenne	17,8	28,2	29,5
Estrone (pg/ml)			
Cmax	47,1	58,4	67,4
Cmin	29,0	39,0	44,1
Cmoyenne	35,5	48,7	54,8

[1] Toutes les valeurs sont exprimées en moyennes géométriques.

Une deuxième étude pharmacocinétique a évalué les concentrations sériques d'œstradiol chez 20 femmes ménopausées traitées pendant 18 jours avec trois vaporisations de 90 microliter de Lenzetto sur la partie interne de l'avant-bras. Dans cette étude, l'application d'un écran solaire une heure avant l'application de Lenzetto n'a provoqué aucune différence significative dans l'absorption d'œstradiol. Lorsque l'écran solaire a été appliqué une heure après l'application de Lenzetto, une diminution d'environ 10 % de l'absorption d'œstradiol a été observée (voir rubrique 4.4).

Des études suggèrent que, par rapport à une application sur la surface interne de l'avant-bras, l'absorption d'œstradiol est identique lorsque Lenzetto est appliqué sur la peau de la cuisse, mais inférieure lorsque l'application s'effectue sur la peau de l'abdomen.

Transfert d'œstradiol durant l'administration de Lenzetto
Dans un essai clinique, 20 femmes ménopausées traitées avec trois vaporisations de 90 microliter de spray transdermique d'œstradiol (1,53 mg/vaporisation) sur la partie interne de leur avant-bras, une fois par jour, ont été évaluées en ce qui concerne le risque de transfert, en maintenant leur avant-bras contre la partie interne de l'avant-bras d'un homme pendant 5 minutes, une heure après le traitement. Durant l'étude clinique, aucun transfert significatif d'œstradiol n'a été observé. Aucune information concernant le transfert au cours d'une heure n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Température élevée de la peau
Une étude de biodisponibilité a évalué l'effet de l'augmentation de la température ambiante chez 24 femmes ménopausées en bonne santé avec 2 vaporisations sur l'avant-bras. Dans cette étude, l'augmentation de la température ambiante jusqu'à 35 °C pendant 4 heures a provoqué une vitesse et un degré d'absorption comparables avec environ 10 % de différences par rapport aux données obtenues à température ambiante.

Femmes en surpoids et obèses
Pour évaluer l'influence de l'obésité sur l'absorption, une étude de biodisponibilité comparative, à dose unique a été menée. L'étude a été menée pour comparer la vitesse et le degré d'absorption d'Estradiol 1,53 mg/vaporisation (90 microliter) chez des femmes obèses et des femmes dont le poids était normal dans des conditions de températures normales après application de deux vaporisations sur l'avant-bras. Selon les estimations ponctuelles des valeurs de référence corrigées d'œstradiol non-conjugué et d'estrone non-conjugué, la vitesse et le degré d'absorption sont environ 33 à 38 % et 15 à 17 % inférieurs, alors que le pic médian d'absorption est observé 12 à 14 heures plus tôt. Pour les valeurs de référence corrigées de l'estrone total, le degré et la vitesse d'absorption sont approximativement 7 % inférieurs et approximativement 22 % supérieurs, respectivement, chez les femmes ménopausées obèses. La T_{max} est retardée d'environ 6 heures chez les femmes ménopausées obèses pour cet analyte.

Distribution
Les œstrogènes circulent dans le sang en étant largement liés à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) et l'albumine.

Biotransformation
L'œstradiol est converti de manière réversible en estrone, et les deux peuvent être convertis en estriol, qui est le principal métabolite urinaire. Les œstrogènes subissent également une recirculation entéro-hépatique via la conjugaison aux sulfates et aux glucuronides dans le foie, une sécrétion biliaire des conjugués dans l'intestin, puis une hydrolyse dans l'intestin, suivie d'une réabsorption. Chez les femmes ménopausées, une proportion significative d'œstrogènes circulants existe sous la forme de sulfo-conjugués, en particulier le sulfate d'estrone, qui sert de réservoir circulant pour la formation d'une plus grande quantité d'œstrogènes activés.

Élimination
L'œstradiol, l'estrone et l'estriol sont excrétés dans les urines avec les glucuro-conjugués et sulfo-conjugués. Les concentrations sériques d'œstradiol, d'estrone et de sulfate d'estrone retournent aux niveaux de référence plus d'une semaine après l'arrêt du traitement, une fois que l'état d'équilibre a été atteint.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles des données sur la toxicité générale n'ont révélé aucun risque supplémentaire en plus de ceux déjà décrits dans le RCP. L'administration continue à long terme d'œstrogènes naturel et de synthèse chez certaines espèces animales augmente la fréquence de carcinomes du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, du vagin, des testicules et du foie (voir rubrique 4.4).

Les études animales portant sur l'œstradiol ou le valérate d'œstradiol ont montré des effets mortels sur l'embryon, même à des doses relativement faibles ; une malformation de l'appareil uro-génital et la féminisation de fœtus mâles.

L'octisalate est un composant inclus dans la formulation comme excipient pour améliorer la pénétration cutanée. L'octisalate est largement utilisé dans les produits dermiques commerciaux depuis de nombreuses années. Malgré l'absence de nombreuses études de toxicité formelles, il est peu probable que l'octisalate représente un danger particulier pour l'homme, car la toxicité orale aiguë de l'octisalate et sa toxicité subchronique suite à une administration par voie dermique ou orale, sont faibles. Les résultats de tests pour la photo-toxicité et la photo-allergie de contact chez l'homme, sont négatifs. De plus, les résultats de tests pour la mutagénicité, clastogénicité, photo-mutagénicité et photo-clastogénicité, à l'aide de système d'analyse par culture bactérienne et tissulaire, sont négatifs.

Il est peu probable que l'octisalate ait un effet sur la reproduction humaine ou une action cancérigène selon les études portant sur l'activité hormonale et de génotoxicité qui ont été menées et si l'on tient compte de la pénétration dermique limitée de l'octisalate, la dose relativement faible d'octisalate contenue dans le produit (8,5 %) et l'absence d'effets signalés dans le cadre de la vaste utilisation humaine dans les écrans solaires et les cosmétiques.

Evaluation du risque environnemental
Les études d'évaluation du risque pour l'environnement ont montré que l'ingrédient actif, l'œstradiol hémihydraté peut poser un risque pour l'environnement aquatique, en particulier pour les poissons.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Octisalate
Éthanol à 96 %

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.
À utiliser dans les 56 jours suivant la première utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Contient de l'éthanol qui est inflammable. A conserver à l'abri des sources de chaleur et des flammes nues et d'autres sources d'inflammation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution est conditionnée dans un flacon en verre équipé d'une pompe doseuse graduée. L'unité est enchâssée dans un récipient en plastique muni d'une ouverture en cloche conique qui contrôle la distance, l'angle et la zone d'application de la vaporisation de la dose calibrée.

Un récipient est rempli avec 6,5 ml de solution en spray transdermique conçu pour l'administration de 56 vaporisations après amorçage.

Présentations :
Un récipient en plastique de 6,5 ml (56 pulvérisations)
Trois récipients en plastique, 3x6,5 ml (3x56 pulvérisations)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après l'utilisation de 56 pulvérisations, le récipient doit être jeté, même s'il reste encore de la solution dans le récipient. Le nombre de pulvérisations faites doit être marqué en utilisant le tableau sur la boîte. Étant donné qu'il est possible que les récipients vides contiennent encore du médicament résiduel, ils ne doivent pas être éliminés avec les déchets ménagers. Chaque récipient vide doit être rapporté à la pharmacie pour destruction.
Ce médicament peut poser un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique: BE478426
Luxembourg: 2016040053

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: le 29 septembre 2015
Date de renouvellement : le 7 mars 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2025.