1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lenzetto 1,53 mg/dosis, spray voor transdermaal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke verstuiving levert 90 microliter spray voor transdermaal gebruik af, een oplossing met 1,53 mg estradiol (equivalent aan 1,58 mg estradiolestradiolhemihydraat).

Hulpstof met bekend effect: elke verstuiving bevat 65,47 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Spray voor transdermaal gebruik, oplossing.
De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormonale substitutietherapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen (vrouwen met ten minste 6 maanden sinds de laatste menstruatie of een chirurgische menopauze, met of zonder baarmoeder).

Er is slechts beperkte ervaring van behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Lenzetto wordt eenmaal daags aangebracht, als monotherapie of in de vorm van een ononderbroken, sequentiële behandeling (indien gecombineerd met progestageen).

Als startdosis wordt één afgemeten dosis eenmaal daags op de droge en gezonde huid van de onderarm aangebracht. De dagelijkse dosis kan op basis van klinische respons met tot twee afgemeten verstuivingen op de onderarm worden verhoogd. Verhoging van de dosis dient te zijn gebaseerd op de graad van de menopauzale symptomen van de vrouw en alleen te worden uitgevoerd na een onafgebroken Lenzetto-behandeling van ten minste 4 weken. De maximale dagelijkse dosis is 3 afgemeten verstuivingen (4,59 mg/dag) op de onderarm. Verhoging van de dosis dient met de arts te worden besproken. Patiënten die moeite hebben met toediening van de voorgeschreven dosis op verschillende, niet-overlappende delen van dezelfde onderarm, kunnen Lenzetto ook aanbrengen op de andere onderarm of op de binnenzijde van de dij.

Voor aanvangs- en onderhoudsbehandeling van postmenopauzale symptomen dient de laagst werkzame dosis over de kortst mogelijke tijd (zie ook rubriek 4.4) te worden gebruikt.

Als de menopauzale symptomen van de vrouw na een verhoging van de dosis niet verbeteren, dient de dosis weer naar beneden te worden getitreerd naar de vorige dosis.

Patiënten dienen regelmatig, met klinisch toepasselijke intervallen (bv. om de 3 tot 6 maanden), te worden onderzocht om vast te stellen of behandeling nog steeds nodig is (zie rubriek 4.4).

Wanneer oestrogeen wordt voorgeschreven voor postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder dient ook een progestageen dat is goedgekeurd als aanvulling op een oestrogeenbehandeling, te worden geïnitieerd om het risico op endometriumkanker te verminderen. Alleen progestagenen die zijn goedgekeurd als aanvulling op een oestrogeenbehandeling, mogen worden gebruikt.

Bij vrouwen met een baarmoeder
Bij vrouwen met de baarmoeder intact dient het middel te worden gecombineerd met een progestageen dat is goedgekeurd als aanvulling op oestrogeenbehandeling in een ononderbroken, sequentieel doseringsschema: het oestrogeen wordt ononderbroken per dosis toegediend. Het progestageen wordt gedurende 12 tot 14 dagen van elke 28-daagse cyclus sequentieel toegevoegd.

Patiënten die nog niet eerder zijn behandeld of behandeld met een andere HST (cyclisch, sequentieel of continu gecombineerd), dienen te worden geïnformeerd over hoe de behandeling moet worden geïnitieerd.
In de periode waarin het oestrogeen wordt gecombineerd met het progestageen, kan een onttrekkingsbloeding optreden. Een nieuwe 28-daagse behandelingscyclus begint zonder pauze na de vorige cyclus.

Bij vrouwen zonder baarmoeder
Tenzij eerder endometriose is vastgesteld, wordt toevoeging van progestageen niet aanbevolen bij vrouwen zonder baarmoeder.

Vrouwen met overgewicht en obesitas
Er is een beperkte hoeveelheid data beschikbaar die erop duidt dat de snelheid en de mate van opname van Lenzetto kan verminderen bij overgewicht en obesitas. Het kan nodig zijn om de dosis Lenzetto tijdens de behandeling aan te passen. Dosiswijziging dient met de arts te worden besproken.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevant gebruik van Lenzetto bij de pediatrische populatie.

Gemiste dosis
Indien een dosis wordt overgeslagen, dient de patiënt de gemiste dosis zo snel mogelijk in te halen wanneer zij dit opmerkt en de volgende dosis dient op het gebruikelijke tijdstip te worden aangebracht. Als het bijna tijd is voor de volgende dosis, dient ze de gemiste dosis over te slaan en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip aan te brengen. Als één of meer dosissen vergeten zijn, is een priming spray in de dop noodzakelijk. Overslaan van een dosis kan de waarschijnlijkheid van doorbraakbloeding en spotting vergroten.

Wijze van toediening
Het flesje dient bij gebruik rechtop en verticaal te worden gehouden. Voor een nieuwe applicator voor de eerste keer wordt gebruikt, dient de pomp eerst geprimed te worden door drie keer in de dop te spuiten.

De dagelijkse dosis is één afgemeten verstuiving op de binnenzijde van de onderarm. Indien twee of drie verstuivingen zijn voorgeschreven als dagelijkse dosis, moeten deze toegediend worden op aangrenzende, niet-overlappende (naast elkaar gelegen) gebieden van 20 cm^2 op de binnenzijde van de arm tussen de elleboog en de pols. De verstuiving moet ongeveer 2 minuten drogen. Vrouwen dienen de toedieningsplek na opdroging van de spray met kleding te bedekken als andere personen in contact kunnen komen met de toedieningsplek. De toedieningsplek mag gedurende 60 minuten niet worden gewassen. Andere personen mogen tot 60 minuten na toediening de toedieningsplek niet aanraken.

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat kinderen niet in contact mogen komen met het lichaamsdeel waar oestradiolspray op is gespoten (zie rubriek 4.4). Als een kind in contact komt met de met Lenzetto besproeide huid, dan moet de huid van het kind zo snel mogelijk worden gewassen met water en zeep.

Studies duiden erop dat in vergelijking met de toediening op de binnenzijde van de onderarm, de absorptie van estradiol gelijk is bij toediening op de huid van de dij, maar lager is bij toediening op de huid van het abdomen.

Als het product volgens de instructies gebruikt wordt, ongeacht de spray-vorm of -patroon op de huid, zal elke spray dezelfde hoeveelheid van het bestanddeel op de huid afzetten.

Verhoogde huidtemperatuur
Het effect van verhoogde omgevingstemperatuur bij gebruik van Lenzetto is bestudeerd en er werd geen klinisch relevant verschil waargenomen wat betreft de mate van absorptie van Lenzetto. Lenzetto dient echter met voorzichtigheid te worden gebruikt in geval van extreme temperaturen, zoals bij het zonnebaden of in de sauna.

Aanbrenging van zonnebrandcrème
Wanneer ongeveer één uur na toediening van Lenzetto zonnebrandcrème wordt aangebracht, kan de absorptie van estradiol met 10 % worden verminderd. Wanneer zonnebrandcrème ongeveer één uur voor Lenzetto werd aangebracht, werd er geen effect op de absorptie waargenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid of verdenking van borstkanker; voorgeschiedenis van borstkanker
- Aanwezigheid of verdenking van oestrogeengevoelige maligne tumoren (bv. endometriumkanker)
- Niet-gediagnosticeerde genitale bloeding
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Veneuze trombo-embolie of een voorgeschiedenis daarvan (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Bekende trombofiele stoornissen (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recente arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening of een leveraandoening in de anamnese, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Porfyrie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen dient HST uitsluitend te worden gebruikt voor symptomen die de levenskwaliteit negatief beïnvloeden. In alle gevallen moet ten minste eenmaal per jaar een herbeoordeling van de risico's en voordelen worden gedaan. HST dient alleen te worden voortgezet zolang de voordelen opwegen tegen de risico's.

Ervaring met de risico's in verband met HST voor de behandeling van vroegtijdige menopauze is beperkt. Als gevolg van het lage absolute risico bij jongere vrouwen kan de risico/batenverhouding voor deze vrouwen echter gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/follow-up
Voordat HST wordt geïnitieerd of opnieuw wordt opgestart, dient een volledige persoonlijke en familiale anamnese te worden opgesteld. Lichamelijk onderzoek (waaronder van pelvis en borsten) moet op grond hiervan en van de contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen voor gebruik worden uitgevoerd. Er wordt aanbevolen om tijdens de behandeling regelmatige controles uit te voeren, waarvan de aard en frequentie moeten worden aangepast aan elke patiënt. Vrouwen moeten worden geïnformeerd welke veranderingen in hun borsten aan hun arts of verpleegkundige moeten worden gemeld (zie "Borstkanker" hieronder). Onderzoeken, waaronder relevante beeldvormingsonderzoeken bv. mammografie, moeten worden uitgevoerd volgens de geldende screeningspraktijken, aangepast aan de klinische behoeften van elke patiënt.

Aandoeningen die toezicht vereisen
Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, eerder is opgetreden, en/of verergerd is tijdens de zwangerschap of een eerdere hormoonbehandeling, moet de patiënt nauwgezet worden gevolgd. Er moet rekening gehouden worden met dat deze aandoeningen terug kunnen komen of kunnen verergeren tijdens de behandeling met Lenzetto, met name:

- leiomyoma (uterusfibromen) of endometriosis;
- risicofactoren voor trombo-embolische stoornissen (zie onder);
- risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bv. erfelijkheid in de eerste graad voor borstkanker;
- hypertensie;
- leverstoornissen (bv. leveradenoom);
- diabetes mellitus met of zonder vaatletsels;
- cholelithiasis;
- migraine of (ernstige) hoofdpijn;
- systemische lupus erythematodes;
- voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie onder);
- epilepsie;
- astma;
- otosclerose.

Redenen voor onmiddellijke stopzetting van behandeling
De behandeling moet worden stopgezet indien een contra-indicatie optreedt en ook in de volgende gevallen:

- geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- significante bloeddrukstijging
- niet eerder voorgekomen migraine-achtige hoofdpijn
- zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -kanker
Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en -kanker verhoogd wanneer oestrogenen gedurende lange tijd worden toegediend. De gemelde toename in risico op endometriumkanker bij vrouwen die enkel oestrogeen gebruiken is 2 tot 12 keer groter dan bij niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de dosis oestrogeen (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico nog minstens 10 jaar verhoogd zijn.

Bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan, voorkomt de cyclische toevoeging van progestageen op ten minste 12 dagen per maand/28-daagse cyclus of een onafgebroken combinatietherapie met oestrogeen en progestageen het verhoogd risico in verband met HST met enkel

oestrogeen.

De veiligheid van toegevoegd progestageen wat betreft het endometrium is niet bestudeerd voor Lenzetto.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen optreden tijdens de eerste maanden van de behandeling. Als er doorbraakbloedingen of spotting optreden na enige tijd van behandeling, of voortzetten nadat behandeling is stopgezet, dient de reden hiervoor te worden onderzocht. Het kan nodig zijn om met een endometriumbiopsie kwaadaardige tumoren in het endometrium uit te sluiten.

Ongehinderde oestrogeenstimulatie kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in de resterende endometriosepunten. Daarom moet bij vrouwen die vanwege endometriose hysterectomie hebben ondergaan en bij wie bekend is dat er nog resterende endometriose aanwezig is, de toevoeging van progestagenen aan oestrogeensubstitutietherapie worden overwogen.

Mammacarcinoom
Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST gebruiken met een oestrogeen-progestageencombinatie of HST met alleen oestrogeen gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

HST met een oestrogeen-progestageencombinatie

- Het gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek Women's Health Initiative (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeenprogestageencombinatie gebruiken. Dit verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

HST met alleen oestrogeen

- Het WHI-onderzoek vond geen verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die hysterectomie hadden ondergaan en HST met enkel oestrogeen gebruikten. Observationeel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters van oestrogeenprogestageencombinaties (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

HST, vooral combinatietherapie met oestrogeen en progestageen, verhoogt de dichtheid op mammografische beelden, wat de radiologische detectie van borstkanker negatief kan beïnvloeden.

Ovariumcarcinoom
Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.
Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling. Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig , of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-emboliën

- HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 keer hoger risico op de ontwikkeling van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diep-veneuze trombose of longembolie. Het optreden van een dergelijk voorval is meer waarschijnlijk in het eerste jaar van behandeling met HST dan later (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een bekende trombofilische toestand lopen hoger risico op VTE en HST kan dit risico verder verhogen. HST is bij deze patiënten daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, zware operatie, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m^2), zwangerschap/kraamtijd, systemische lupus erythematodes (SLE), en kanker. Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen overwogen worden om VTE na chirurgie te voorkomen. Als langdurige immobilisatie volgt op een electieve ingreep, wordt aanbevolen om HST 4 tot 6 weken voor de ingreep stop te zetten. De behandeling moet niet worden hervat voor de vrouw weer volledig mobiel is.

- Aan vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kan screening worden aangeboden na grondige raadgeving wat betreft de beperkingen ervan (slechts een deel van de trombofilische defecten kunnen aan de hand van screening worden geïdentificeerd).

Als een trombofilisch defect wordt gevonden dat verschilt van de trombose bij familieleden of als het defect "ernstig" is (bv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie, of een combinatie van defecten), is HST gecontraindiceerd.

- Bij vrouwen die reeds een chronische anticoagulatietherapie krijgen, moet de risico/batenverhouding van HST grondig worden overwogen.
- Als zich na opstart van de behandeling VTE ontwikkelt, moet de behandeling worden stopgezet. Men dient de patiënten te vertellen om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als ze een mogelijk symptoom van trombo-embolie merken (bv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, dyspneu).

Coronaire hartziekte (CHZ)
Gerandomiseerde, gecontroleerde studies duiden er niet op dat combinatie-HST of oestrogeen als monotherapie bescherming biedt tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekte.

Combinatietherapie met oestrogeen/progestageen
Het relatieve risico op coronaire hartziekte tijdens combinatie-HST met oestrogeen + progestageen is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire hartziekte bij baseline sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire hartziekte vanwege oestrogeen- + progestageengebruik bij gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten, erg laag, maar dit stijgt met de leeftijd.

Monotherapie met oestrogeen
Gerandomiseerde gecontroleerde gegevens toonden geen verhoogd risico op coronaire hartziekte bij vrouwen die hysterectomie hebben ondergaan en die monotherapie met oestrogeen gebruikten.

Ischemische beroerte
Combinatietherapie met oestrogeen en progestageen, en monotherapie met oestrogeen zijn geassocieerd met een tot 1,5 keer verhoogd risico op ischemische beroerte. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd sinds de menopauze. Maar aangezien het risico op beroerte bij baseline sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het totale risico bij vrouwen die HST gebruiken toenemen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Visuele afwijkingen
Er is retinale vasculaire trombose gemeld bij vrouwen die werden behandeld met oestrogenen. De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet in afwachting van onderzoek bij plotseling gedeeltelijk of volledig verlies van gezichtsvermogen, of een plotseling optreden van exoftalmus, diplopie of migraine. Als verder onderzoek papiloedeem of retinale vasculaire laesies aantoont, dient de behandeling met oestrogenen permanent te worden gestopt.

Transaminase (ALAT)-verhogingen
Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook transaminase (ALAT)-verhogingen waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, bij vrouwen die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeen-bevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een transaminase (ALAT-)waarde die vergelijkbaar was met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir. Zie rubriek 4.5.

Andere aandoeningen
Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten daarom nauwgezet worden geobserveerd.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Vrouwen met bestaande hypertriglyceridemie dienen tijdens oestrogeensubstitutie of hormonale substitutietherapie nauwgezet te worden gevolgd. In zeldzame gevallen zijn namelijk bij deze aandoening sterke stijgingen van triglycerideniveaus in plasma gemeld tijdens oestreogeentherapie, wat kan leiden tot pancreatitis.

Oestrogenen verhogen de concentratie thyroïdbindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten aan de hand van eiwitgebonden jood (PBI, protein-bound iodine), T4-spiegels (via kolom- of radio-immunoassay) of T3-spiegels (via radio-immunoassay). De T3-harsopname neemt af, uitgedrukt in gestegen TBG-spiegels. De concentraties van vrij T4 en vrij T3 zijn onveranderd. De concentraties van andere bindingseiwitten in serum kunnen zijn verhoogd, zoals corticosteroïdebindend globuline (CBG) en geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), wat leidt tot een toename van respectievelijk circulerende corticosteroïden en geslachtshormonen. De concentraties van vrije of biologisch actieve hormonen zijn onveranderd. Andere plasmaproteïnen kunnen ook verhoogd zijn (angiotensinogeen/renine substraat, alfa-l-antitrypsine, ceruloplasmine).

Het gebruik van HST geeft geen verbetering van de cognitieve functies. Er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die beginnen met het gebruik van een onafgebroken HST als combinatietherapie of oestrogeen in monotherapie na de leeftijd van 65 jaar.

Aanbrenging van zonnebrandcrème
Wanneer ongeveer één uur na toediening van Lenzetto zonnebrandcrème wordt aangebracht, kan de absorptie van estradiol met 10 % dalen. Wanneer ongeveer één uur voor toediening van Lenzetto zonnebrandcrème werd aangebracht, werd geen effect op de absorptie waargenomen (zie rubriek 5.2).

Verhoogde huidtemperatuur
Het effect van verhoogde omgevingstemperatuur is bestudeerd en er werd een verschil waargenomen van 10 % in absorptie van Lenzetto. Dit effect is naar verwachting niet klinisch relevant voor de dagelijkse toediening van Lenzetto (zie rubriek 5.2). Desondanks dient Lenzetto met voorzichtigheid te worden gebruikt in geval van extreme temperaturen, zoals bij het zonnebaden of in de sauna.

Pediatrische patiënten

Mogelijke overdracht van oestradiol op kinderen
Oestradiolspray kan per ongeluk worden overgedragen op kinderen vanaf het gedeelte van de huid waarop het is gesprayd.

Na het in de handel brengen zijn er meldingen gerapporteerd van borstontluiking en borstmassa's bij prepuberale vrouwen, vroegtijdige puberteit, gynaecomastie en borstmassa's bij prepuberale mannen na onbedoelde, secundaire blootstelling aan oestradiolspray. In de meeste gevallen verdween de aandoening weer na het wegnemen van de blootstelling aan oestradiol.

De patiënten moeten worden geïnstrueerd:
– anderen, vooral kinderen, niet in contact te laten komen met het blootgestelde deel van de huid en de plaats van aanbrengen zo nodig met kleding te bedekken.
In geval van contact moet de huid van het kind zo spoedig mogelijk met water en zeep worden gewassen.
– een arts te raadplegen in geval van tekenen en symptomen (borstontwikkeling of andere seksuele veranderingen) bij een kind dat per ongeluk aan oestradiolspray kan zijn blootgesteld.

In geval van mogelijkheid van onbedoelde secundaire blootstelling aan Lenzetto, dient de arts de oorzaak van de afwijkende seksuele ontwikkeling van het kind vast te stellen. Indien wordt vastgesteld dat onverwachte borstontwikkeling of -veranderingen het gevolg zijn van onbedoelde blootstelling aan Lenzetto, dient de arts de vrouw raad te geven wat betreft het juiste gebruik en hantering van Lenzetto als er kinderen in de buurt zijn. Als niet aan de voorwaarden voor veilig gebruik kan worden voldaan, dient men te overwegen om met Lenzetto te stoppen.

Hulpstof
Dit middel bevat 65,47 mg alcohol (ethanol) per doseringseenheid overeenkomend met 72,74% w/v.
Dit middel kan een brandend gevoel geven op uw huid als uw huid beschadigd is.
Producten op basis van alcohol zijn brandbaar. Uit de buurt van vuur houden. Tijdens het gebruik van het apparaat moet open vuur, een brandende sigaret of het gebruik van bepaalde hete apparaten (bijv. haardrogers) worden vermeden, totdat de verstuiving op de huid is opgedroogd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van oestrogenen kan worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van stoffen die geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceren, in het bijzonder cytochroom P450-enzymen, zoals anticonvulsiva (bv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectiva (bv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Hoewel ritonavir en nelfinavir bekend zijn als krachtige remmers, hebben deze juist inducerende eigenschappen wanneer ze gelijktijdig met steroïdehormonen worden gebruikt. (Traditionele) kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) induceren.

Bij transdermale toediening wordt het first-pass effect in de lever voorkomen en daarom worden transdermaal toegediende oestrogenen (en progestagenen) mogelijk in mindere mate beïnvloed door enzyminductoren dan oraal toegediende hormonen.

Klinisch gezien kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een verminderd effect en veranderingen in het profiel van uterusbloedingen.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen
Van hormonale anticonceptiva die oestrogenen bevatten is aangetoond dat ze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentraties van lamotrigine aanzienlijk verlagen als gevolg van inductie van lamotrigine-glucuronidatie. Dit kan de controle van de toevallen verminderen. Hoewel de mogelijke interactie tussen hormoonsubsitutietherapie en lamotrigine niet is onderzocht, wordt verwacht dat een soortgelijke interactie bestaat, die kan leiden tot een vermindering van de controle van de toevallen bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

Farmacodynamische interacties

Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva
Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT-)verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.

Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en geneesmiddelen die andere oestrogenen dan ethinyloestradiol bevatten, zoals oestradiol
Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een transaminase (ALAT-)verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine) glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (zie rubriek 4.4).

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd voor Lenzetto.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Lenzetto is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap optreedt tijdens behandeling met Lenzetto moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.
De resultaten van de meeste epidemiologische onderzoeken hebben tot op heden geen teratogene of foetotoxische effecten aangetoond bij accidentele foetale blootstelling aan oestrogenen.

Borstvoeding
Lenzetto is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken naar beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd.

4.8 Bijwerkingen

In een 12-weeks, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar Lenzetto bij 454 vrouwen kreeg 80-90 % van de vrouwen die werden gerandomiseerd naar het actieve bestanddeel, en 75-85 % van de vrouwen die werden gerandomiseerd naar placebo, ten minste 70 dagen behandeling.

De bijwerkingen worden weergegeven per orgaanklasse en frequentie in overeenstemming met de volgende MedDRA-conventie: Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1000).

Tabel 1: Gerapporteerde bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse (MedDRA 12.0)	**Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1000)**
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheidsreactie	
Psychische stoornissen		Depressieve stemming, slapeloosheid	Angstgevoel, verminderd libido, verhoogd libido
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Migraine
Oogaandoeningen		Visuele stoornissen	Intolerantie voor contactlenzen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo	
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn, misselijkheid	Diarree, dyspepsie	Opgeblazen buik, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, pruritus	Erythema nodosum, urticaria, huidirritatie	Hirsutisme, acne
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie	Spierspasmen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijnlijke borsten, gevoelige borsten, uteriene/vaginale bloeding, waaronder spotting, metrorrhagie	Verkleuring van de borsten, Afscheiding uit de borsten, poliepen in de baarmoederhals, endometriumhyperplasie, ovariële cyste, vaginitis	Dysmenorroe, premenstrueel-achtig syndroom, vergrote borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem, pijn in de oksels	Vermoeidheid
Onderzoeken	Gewichtstoename, gewichtsverlies	Gamma-glutamyltransferase verhoogd, verhoogd bloedcholesterol	

Bovendien werden in post-marketingsurveillance de volgende bijwerkingen gemeld:
Huid- en onderhuidaandoeningen

- Alopecie
- Chloasma
- Huidverkleuring

Risico op mammacarcinoom

- Bij vrouwen die meer dan 5 jaar een combinatietherapie met oestrogeen en progestageen hadden gebruikt, werd een tot 2 keer verhoogd risico op borstkanker vastgesteld.
- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeenprogestageencombinaties.

- Het risiconiveau is afhankelijk van de behandelingsduur (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder vermeld.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken
Geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1 000 niet-HST gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1 000 HST-gebruiksters na 5 jaar
		HST met alleen oestrogeen	
50	13,3	1,2	2,7
		HST met oestrogeen-progestageencombinatie	
50	13,3	1,6	8,0
* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²). Let op: Aangezien de achtergrondincidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.			

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1 000 niet-HST gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1 000 HST-gebruiksters na 10 jaar
		HST met alleen oestrogeen	
50	26,6	1,3	7,1
		HST met oestrogeen-progestageencombinatie	
50	26,6	1,8	20,8
* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²). Let op: Aangezien de achtergrondincidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.			

WHI-onderzoek in de USA – Bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Relatief risico & 95 %-BI	Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruikers over 5 jaar (95 %-BI)
		CEE met enkel oestrogeen	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*2
		CEE+MPA oestrogeen & progestageen‡	
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

*2 WHI-onderzoek bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan die geen verhoogd risico op borstkanker aantoonde.
‡ Wanneer de analyse beperkt werd tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voorafgaand aan het onderzoek was er geen verhoogd risico tijdens de eerste 5 jaren van behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruiksters.
CEE - geconjugeerde equine oestrogenen
MPA - Medroxyprogesteronacetaat

Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met intacte baarmoeder
Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 op de 1.000 vrouwen met intacte baarmoeder die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met intacte baarmoeder wordt monotherapie met oestrogeen als HST niet aanbevolen, aangezien dit het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van de monotherapie met oestrogeen en de oestrogeendosis varieert de toename van het risico op endometriumkanker in epidemiologische studies van 5 tot 55 extra vastgestelde gevallen per 1.000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 65 jaar.

Toevoeging van progestageen aan monotherapie met oestrogeen op ten minste 12 dagen per cyclus kan deze risicoverhoging voorkomen. In de Million Women Study werd het risico op endometriumkanker niet verhoogd door 5 jaar gebruik van gecombineerde HST (sequentieel of continu) (RR van 1,0 (0,8–1,2)).

Ovariumcarcinoom
Gebruik van oestrogeen monotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).
Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43: 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Risico op veneuze trombo-embolie
HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 keer hoger relatief risico op de ontwikkeling van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diep-veneuze trombose of longembolie. Het optreden van een dergelijk voorval is meer waarschijnlijk in het eerste jaar van behandeling met HST (zie rubriek 4.4). Resultaten van het WHI-onderzoek zijn hier weergegeven:

WHI-onderzoek – Bijkomend risico op VTE over 5 jaar

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Relatief risico en 95 %-BI	Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruikers
Enkel oraal oestrogeen3			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Orale combinatietherapie met oestrogeen/progestageen			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

3 *Studie bij vrouwen zonder baarmoeder.*

Risico op coronaire hartziekte

- Het risico op coronaire hartziekte is licht verhoogd bij gebruikers van combinatie-HST met oestrogeen en progestageen die ouder zijn dan 60 jaar (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemische beroerte

- Het gebruik van een monotherapie met oestrogeen en een combinatietherapie met oestrogeen en progestageen zijn geassocieerd met een tot 1,5 keer verhoogd risico op ischemische beroerte. Het risico op hemorragische beroerte is tijdens gebruik van HST niet verhoogd.
- Dit relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of gebruiksduur, maar aangezien het risico bij baseline sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het totale risico bij vrouwen die HST gebruiken toenemen met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

WHI-onderzoeken gecombineerd – Bijkomend risico op ischemische beroerte[4] over 5 jaar

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Relatief risico & 95 %-BI	Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruikers over 5 jaar
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

[4] *Er werd geen verschil gemaakt tussen ischemische beroerte en hemorragische beroerte.*

De volgende bijkomende bijwerkingen zijn ook gemeld in verband met behandeling met oestrogeen en/of progestativum: angioedeem, anafylaxie of anafylaxie-achtige reacties, intolerantie tegen glucose, depressie, humeurstoornissen, irritatie, exacerbatie van chorea, exacerbatie van epilepsie, dementie (zie rubriek 4.4), exacerbatie van astma, cholestatische geelzucht, verhoogde incidentie van galblaasaandoening, pancreatitis, vergroting van hepatische hemangiomen, chloasma of melasma wat kan aanhouden na stopzetting van het geneesmiddel, erythema multiforme, hemorragische huiduitslag, verlies van hoofdhaar, arthralgie, galactorroe, fibrocystische veranderingen in de borsten, vergroting van uteriene leiomyomen, verandering in hoeveelheid afscheiding uit de baarmoederhals, veranderingen in ectropion van baarmoederhals, vaginale candidiasis, hypocalcemie (al bestaande aandoening).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.
Luxemburg: 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 Overdosering

Er zijn geen effecten gemeld na acute inname van grote doses oestrogeenbevattende middelen. Een overdosering van oestrogeen kan misselijkheid en braken, gevoelige borsten, duizeligheid, buikpijn, slaperigheid/vermoeidheid veroorzaken en er kan bij vrouwen onttrekkingsbloeding optreden. Behandeling van overdosering bestaat uit stopzetting van behandeling met Lenzetto samen met het inleiden van relevante symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulatoren van het genitale stelsel. Oestrogenen. Natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, enkelvoudig; estradiol, ATC-code: G03CA03

Lenzetto zorgt voor systemische oestrogeensubstitutie door afgifte van estradiol, het belangrijkste oestrogene hormoon dat door de eierstokken wordt afgescheiden. Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17β-estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan endogeen humaan estradiol. Het vangt het verlies op van eigen oestrogeenproductie bij menopauzale vrouwen, en verlicht menopauzale symptomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Wanneer Lenzetto op de huid werd aangebracht, was de gemiddelde droogtijd 90 seconden (mediaan = 67 seconden). In een studie waarin meerdere doses werden getest, werden postmenopauzale vrouwen gedurende 14 dagen behandeld met één, twee of drie verstuivingen van 90 microliter Lenzetto op de binnenzijde van de onderarm. Estradiolconcentraties in serum leken een steady-state te bereiken na 7–8 dagen van toediening met Lenzetto.
Na toediening in de ochtend bleef de bloedspiegel relatief stabiel en binnen het therapeutische bereik gedurende de hele 24-urige periode na de toediening, met maximale concentraties tussen 02.00 en 06.00 uur.

In een klinische studie werden postmenopauzale vrouwen gedurende 12 weken behandeld met één, twee of drie verstuivingen van 90 microliter Lenzetto op de binnenzijde van de onderarm, en de estradiolconcentraties in het bloed werden na 4, 8 en 12 weken gemeten. De blootstelling aan estradiol nam toe naarmate de dosis toenam (respectievelijk één, twee of drie verstuivingen), maar de toename was iets minder dan dosispropotioneel.
De farmacokinetische parameters voor estradiol en oestron van één, twee of drie verstuivingen van 90 microliter Lenzetto werden verder onderzocht in een klinische studie en zijn beschreven in tabel 2.

Tabel 2. Farmacokinetische parameters op dag 14 (niet aangepast voor baseline)

PK-parameter[1]	**Aantal verstuivingen met Lenzetto per dag**		
	1 verstuiving (N = 24)	**2 verstuivingen (N = 23)**	**3 verstuivingen (N = 24)**
Estradiol (pg/ml)			
C_{max}	31,2	46,1	48,4
C_{min}	10,3	16,4	18,9
C_{gem}	17,8	28,2	29,5
Oestron (pg/ml)			
C_{max}	47,1	58,4	67,4
C_{min}	29,0	39,0	44,1
C_{gem}	35,5	48,7	54,8

[1] Alle uitgedrukte waarden zijn geometrische gemiddelden.

Een tweede farmacokinetische studie onderzocht estradiolconcentraties in serum bij 20 postmenopauzale vrouwen die gedurende 18 dagen werden behandeld met drie verstuivingen van 90 microliter Lenzetto op de binnenzijde van de onderarm. In deze studie veroorzaakte de aanbrenging van zonnebrandcrème één uur voorafgaand aan toediening van Lenzetto geen significant verschil wat betreft de absorptie van estradiol. Wanneer zonnebrandcrème één uur na de toediening van Lenzetto werd aangebracht, nam de absorptie van estradiol met ongeveer 10 % af (zie rubriek 4.4).

Studies duiden erop dat in vergelijking met de toediening op de binnenzijde van de onderarm, de absorptie van estradiol even groot is bij toediening op de huid van de dij, maar lager is bij toediening op de huid van het abdomen.

Overdracht van estradiol tijdens toediening van Lenzetto
In een klinisch onderzoek werden 20 postmenopauzale vrouwen die met drie verstuivingen van 90 microliter estradiol, spray voor transdermaal gebruik (1,53 mg/verstuiving) op de binnenzijde van de onderarm waren behandeld, onderzocht op risico van overdracht door hun onderarm een uur na de behandeling gedurende 5 minuten tegen de binnenzijde van de onderarm van een man te houden. Tijdens de klinische studie werd geen significante overdracht van estradiol waargenomen. Er is geen informatie beschikbaar wat betreft overdracht binnen één uur (zie rubriek 4.4).

Verhoogde huidtemperatuur
In een studie naar biologische beschikbaarheid werd het effect van verhoogde omgevingstemperatuur beoordeeld bij 24 gezonde postmenopauzale vrouwen met 2 verstuivingen op de onderarm. In deze studie veroorzaakte een verhoogde omgevingstemperatuur tot 35 °C gedurende 4 uur een gelijke snelheid en omvang van absorptie met verschillen van ongeveer 10 % in vergelijking met data verkregen op kamertemperatuur.

Vrouwen met overgewicht en obesitas
Om de invloed van obesitas op de absorptie te beoordelen, werd een vergelijkende studie naar biologische beschikbaarheid met één enkele dosis uitgevoerd. De studie werd uitgevoerd om de snelheid en omvang van absorptie van Estradiol 1,53 mg/verstuiving (90 microliter) bij obese vrouwen te vergelijken met die bij vrouwen met een normaal gewicht, bij normale temperatuur en na toediening van twee verstuivingen op de onderarm. Op basis van puntschattingen van voor baseline gecorrigeerd ongeconjugeerd estradiol en ongeconjugeerd oestron is de omvang en snelheid van absorptie ongeveer 33-38 % en 15-17 % lager, terwijl de mediane maximale absorptie 12 tot 14 uur eerder werd geobserveerd. Voor baseline gecorrigeerd totaal oestron was de omvang en snelheid van absorptie respectievelijk ongeveer 7 % lager en ongeveer 22 hoger bij obese postmenopauzale vrouwen. De T_{max} voor deze analyt is met ongeveer 6 uur vertraagd bij obese postmenopauzale vrouwen.

Distributie
Oestrogenen zijn in de bloedsomloop grotendeels gebonden aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) en albumine.

Biotransformatie

Estradiol wordt omkeerbaar omgezet in oestron, en beide stoffen kunnen worden omgezet in oestriol, de belangrijkste metaboliet in urine. Oestrogenen ondergaan ook entero-hepatische recirculatie via sulfaat- en glucuronideconjugatie in de lever, afscheiding van conjugaten uit de gal naar de darmen, en hydrolyse in de darm gevolgd door reabsorptie. Bij postmenopauzale vrouwen bestaat een significant aandeel van de circulerende oestrogenen uit sulfaatconjugaten, met name oestronsulfaat, wat dient als een circulerend reservoir voor de vorming van meer actieve oestrogenen.

Eliminatie
Estradiol, oestron en oestriol worden in de urine uitgescheiden samen met glucuronide- en sulfaatconjugaten. Zodra steady-state was bereikt keerden estradiol-, oestron- en oestronsulfaatconcentraties in serum na meer dan één week na stopzetting van de behandeling terug naar baselinewaarden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele onderzoeken naar algemene toxiciteit toonden geen bijkomend risico naast de risico's die al in de productkenmerken staan beschreven. Na langdurige, onafgebroken toediening van natuurlijke en synthetische oestrogenen bij bepaalde diersoorten nam de frequentie van carcinomen in de borsten, baarmoeder, baarmoederhals, vagina, testes en lever toe (zie rubriek 4.4).

Dieronderzoeken met estradiol of estradiolvaleraat hebben embryolethale effecten aangetoond, zelfs bij relatief lage doses, alsook misvorming van urogenitaliën en feminisering van mannelijke foetussen.

Octisalaat is als hulpstof in de formulering opgenomen om beter de huid te kunnen doordringen. Octisalaat wordt al jarenlang veel gebruikt in commerciële huidproducten. Ondanks dat er niet veel formele toxiciteitsstudies zijn uitgevoerd, is het niet waarschijnlijk dat octisalaat een specifiek gevaar vormt voor mensen, aangezien zowel de acute orale toxiciteit van octisalaat als de subchronische toxiciteit volgend op een dermale of orale toedieningsweg laag zijn. Testen voor fototoxiciteit en fotocontactallergie bij mensen waren negatief. Bovendien waren testen voor mutageniciteit, clastogeniciteit, fotomutageniciteit en fotoclastogeniciteit, uitgevoerd door middel van bacteriële en weefselcultuur-testsystemen, negatief.

Het is niet waarschijnlijk dat octisalaat effect heeft op humane reproductie of een carcinogene werking heeft. Dit kan worden gesteld op basis van de hormoonactiviteits- en genotoxiciteitsonderzoeken die zijn uitgevoerd, en gezien de beperkte dermale penetratie van octisalaat, de relatief kleine octisalaatdosis in het geneesmiddel (8,5 %) en omdat ondanks uitgestrekt gebruik bij mensen in zonnebrandcrème en cosmetica geen meldingen van enige effecten zijn gedaan.

Environmental risk assessment (ERA)
Onderzoeken ter beoordeling van milieurisico hebben aangetoond dat het werkzame bestanddeel estradiolhemihydraat een risico kan vormen voor het aquatisch milieu, met name voor vissen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Octisalaat
Ethanol 96 %

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Gebruik dit middel binnen 56 dagen na opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Bewaren beneden 25 °C.
Bevat brandbaar ethanol. Bewaren uit de nabijheid van warmtebronnen of open vuur en andere ontstekingsbronnen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De oplossing is verpakt in een glazen flesje met een doseerpomp. De eenheid is gehuld in een plastic behuizing met een conische, klokvormige opening waardoor de afstand, hoek en oppervlakte van toediening van de afgemeten verstuiving kunnen worden gecontroleerd.

Een container is gevuld met 6,5 ml spray voor transdermaal gebruik, oplossing, wat genoeg is voor 56 verstuivingen na priming.

Verpakkingsgrootten:
Eén plastic container, 6,5 ml (56 verstuivingen)
Drie plastic containers, 3x6,5 ml (3x56 verstuivingen)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na aflevering van 56 sprays moet de container worden weggegooid, zelfs als er nog overgebleven oplossing in zit. Het aantal verstoven sprays moet worden aangeduid op de doos door gebruik te maken van de tabel die daar staat vermeld. Aangezien er geneesmiddelresten in de gebruikte containers kunnen achterblijven, mogen deze niet in de vuilnisbak worden gegooid. Lege containers dienen ingeleverd te worden bij de apotheek voor destructie.
Dit geneesmiddel kan een risico inhouden voor het milieu (zie rubriek 5.3).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België: BE478426
Luxemburg: 2016040053

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 29 september 2015
Datum van verlenging van de vergunning: 7 maart 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 09/2025.