

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lenzetto 1,53 mg/dávka transdermální sprej, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka spreje dodá 90 mikrolitrů transdermálního spreje, roztoku obsahujícího estradiolum 1,53 mg (odpovídá estradiolum hemihydricum 1,58 mg).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna dávka spreje obsahuje 65,47 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální sprej, roztok.

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HRT) symptomů nedostatku estrogenu u žen po menopauze (u žen, u nichž se poslední menstruace dostavila minimálně před 6 měsíci nebo po chirurgické menopauze u žen s dělohou nebo bez ní).

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Přípravek Lenzetto se podává jednou denně buď jako monoterapie nebo jako kontinuální sekvenční terapie (při kombinaci s progestogenem).

Iniciální dávka je jedna odměřená dávka spreje a aplikuje se jednou denně na suchou a zdravou kůži předloktí. Na základě klinické odpovědi může být denní dávka zvýšena na dvě odměřené dávky spreje denně aplikované na předloktí. Zvýšení dávky má být založeno na intenzitě menopauzálních symptomů a má být provedeno po minimálně 4 týdny trvající kontinuální léčbě přípravkem Lenzetto. Maximální denní dávka jsou 3 odměřené dávky spreje (4,59 mg/den) aplikované na předloktí. Zvýšení dávky musí schválit lékař. Pacientky, pro které je obtížné aplikovat předepsanou dávku na nepřekrývající se místa na stejném předloktí, mohou přípravek Lenzetto aplikovat také na příslušnou oblast druhého předloktí nebo na oblast na vnitřní straně stehien.

K zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních symptomů je třeba použít nejnížší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz také bod 4.4)

Pokud po zvýšení dávky nedojde ke snížení intenzity menopauzálních symptomů, má být pacientka převedena zpět na předchozí dávku.

Je třeba pravidelně dle klinické potřeby (např. v 3měsíčních až 6měsíčních intervalech) přehodnocovat stav pacientek a stanovit, zda je léčba stále nutná (viz bod 4.4).

Pokud je estrogen předepsán postmenopauzální ženě s dělohou, má se ženě podávat pro snížení rizika karcinomu endometria také progestagen schválený jako přídatná léčba k léčbě estrogenem. Mají se podávat jen progestageny schválené jako přídatná léčba k léčbě estrogenem.

### Ženy s dělohou

U žen s intaktní dělohou je třeba přípravek kombinovat s progestagenem schváleným jako přídatná léčba k léčbě estrogenem v kontinuálně sekvenčním dávkovacím schématu: estrogen se podává kontinuálně. Progestagen se doplňuje sekvenčně minimálně po dobu 12-14 dní v každém měsíčním/28denním cyklu.

Pacientky, které léčbu ještě nedostávaly nebo které přecházejí z jiné HRT (cyklické, sekvenční nebo kontinuální kombinované), je třeba poučit, jak s léčbou začít. V době, kdy se kombinuje estrogen s progestogenem, se může vyskytnout intermenstruační krvácení. Další 28denní cyklus začíná bez přestávky v aplikaci léku.

### Ženy po hysterektomii (bez dělohy)

Pokud není přítomna předchozí diagnóza endometriózy, nedoporučuje se přidávat progestagen u žen po hysterektomii.

### Ženy s nadváhou a obézní ženy

Jsou dostupné jen omezené údaje o tom, že rychlost a množství absorpce přípravku Lenetto mohou být sníženy u žen s nadváhou a u obézních žen. Během léčby může být třeba přizpůsobit dávku přípravku Lenetto. Změnu dávky musí schválit lékař.

### Pediatrická populace

Použití přípravku Lenetto u pediatrické populace není relevantní.

### Vynechaná dávka

Pokud pacientka vynechá dávku, je třeba ji aplikovat, jakmile si to žena uvědomí a další dávku aplikovat v obvyklou dobu. Pokud je již téměř čas na aplikaci další dávky, má žena vynechanou dávku přeskočit a užít další dávku v obvyklou dobu. Pokud dojde k vynechání jedné nebo více dávek, je třeba před aplikací na kůži vystříknout jednu dávku spreje při nasazeném plastovém krytu. Vynechání dávky může zvýšit pravděpodobnost intermenstruačního krvácení a špinění.

### Způsob podání

Nádobku je třeba při aplikaci spreje držet ve vzpřímené a vertikální poloze. Před prvním použitím nového aplikátoru, je třeba pumpičku zprůchodnit třemi stlačeními aplikovanými do plastového krytu.

Denní dávka je jedna odměřená dávka spreje aplikovaná na vnitřní plochu předloktí. Pokud jsou jako denní dávka přepsány 2 nebo 3 odměřené dávky spreje, je třeba je aplikovat na vnitřní plochu paže mezi loktem a zápěstím tak, aby jednotlivé dávky spreje o ploše 20 cm<sup>2</sup> byly nastříkány vedle sebe a nepřekrývaly se (jedna vedle druhé). Sprej se nechá po dobu asi 2 minut zaschnout.

Pokud by s místem aplikace mohla přijít do kontaktu jiná osoba, mají si ženy místo aplikace po zaschnutí zakrýt textilií. Místo aplikace se nemá po dobu 60 minut po aplikaci umýt. Nedovolte jiným osobám, aby se místa aplikace dotýkali po dobu 60 minut od aplikace.

Pacientky mají být informovány, že děti nemají přijít do kontaktu s místem na těle, kam byl sprej s estradiolem nastříkaný (viz bod 4.4). Pokud dítě přijde do kontaktu s místem na předloktí, kam byl sprej Lenzetto aplikován, má se kůže dítěte co nejdříve umýt vodou a mýdlem.

Studie naznačují, že v porovnání s aplikací na vnitřní stranu předloktí je absorpce estradiolu srovnatelná, pokud je přípravek Lenzetto aplikovaný na kůži v oblasti stehna, ale je nižší při aplikaci na kůži v oblasti břicha.

Pokud je přípravek používán podle návodu, je každým stlačením podáno stejné množství látky na kůži bez ohledu na to, jaký tvar nebo vzor sprej na kůži vytvoří.

#### Zvýšená teplota kůže

Byl studován účinek zvýšené okolní teploty na přípravek Lenzetto a nebyl pozorován klinicky relevantní rozdíl v míře absorpce přípravku Lenzetto. Nicméně přípravek Lenzetto je třeba aplikovat s opatrností při extrémních teplotních podmínkách, jako je opalování nebo sauna.

#### Použití opalovacího krému

Pokud je aplikován opalovací krém asi hodinu po nastříkání přípravku Lenzetto, může být absorpce estradiolu snížena o 10 %. Pokud byl aplikován opalovací krém asi hodinu před nastříkáním přípravku Lenzetto, nebyl pozorován žádný vliv na absorpci estradiolu (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

- Známý, v minulosti prodělaný nebo suspektní karcinom prsu;
- Známé nebo suspektní estrogeně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria);
- Nediagnostikované krvácení z genitálií;
- Neléčená hyperplazie endometria;
- Dřívější či současný žilní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza, plicní embolie);
- Známá trombofilní porucha (např. deficiencie proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4);
- Aktivní nebo nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu);
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily do normálu;
- Porfyrie;
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substitucí by měla být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba podrobně zvážit rizika a přínosy léčby, a to alespoň jednou ročně, a pokračovat v HRT pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

#### Lékařské vyšetření/kontroly

Před zahájením nebo obnovením HRT je nutno zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) se má řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. V průběhu léčby se doporučuje provádět pravidelná kontrolní vyšetření, jejichž frekvence a charakter jsou individuální s ohledem na stav každé pacientky. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny v prsech mají hlásit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Karcinom prsu“). Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby individuálních pacientek.

#### Stavy vyžadující dohled

Pokud je přítomen jakýkoli z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/nebo se zhoršil v průběhu těhotenství či předchozí hormonální léčby, je třeba pacientku bedlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou během léčby přípravkem Lenzetto vyskytnout opakovaně nebo se mohou zhoršit. Jedná se především o následující stavy:

- Leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže)
- Rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž ke karcinomu prsu z první linie
- Hypertenze
- Porucha činnosti jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s vaskulárním postižením nebo bez něj
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematoses
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

#### Důvody pro okamžité vysazení léčby

Léčbu je třeba vysadit v případě zjištění kontraindikací a v následujících situacích:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy
- Těhotenství

#### Hyperplazie a karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou je zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria, pokud se estrogenu podávají samostatně po delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelék samotných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogenu neužívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšené po dobu minimálně 10 let.

Cyklický přírůstek progesteronu na dobu minimálně 12 dní v každém měsíčním/28denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogenem a progesteronem u žen, které neprodělaly hysterektomií, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogen.

U přípravku Lenzetto nebyl vliv přidávaných progesteronů na bezpečnost endometria studován.

V prvních měsících léčby může dojít ke krvácení z průniku a špinění. Pokud ke krvácení z průniku nebo špinění dojde po určité době, kdy pacientka užívá léčbu, nebo pokud krvácení pokračuje po přerušení léčby, je třeba vyšetřit jeho příčinu, což může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení endometriální malignity.

Estrogení stimulace bez opozice progesteronem může vést ke vzniku prekancerózní nebo maligní v reziduálních ohniscích endometriózy. Proto je třeba u žen, které prodělaly hysterektomií z důvodu endometriózy, zvážit přidání progesteronů k estrogenové HRT, pokud je známo, že se u nich vyskytuje reziduální endometrióza.

### Karcinom prsu

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progesteron nebo HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

#### Kombinovaná léčba estrogenem a progesteronem

- Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie Women's Health Initiative (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progesteronovou HRT. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví po přibližně 3 (1-4) letech léčby (viz bod 4.8).

#### Léčba samotným estrogenem

- V hodnocení WHI (Women's Health Initiative study) nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika rakoviny prsu u žen, které absolvovaly hysterektomií a užívaly HRT obsahující samotný estrogen. Z observačních studií bylo převážně zjištěno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je nižší, než riziko zjištěné u pacientek užívajících kombinaci estrogen-progesteron (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k návratu na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

HRT, především kombinovaná léčba estrogenem a progesteronem, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může negativně ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

### Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progesteron. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

### Žilní tromboembolismus

- HRT je spojována s 1,3-3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8).

- U pacientek se známými trombofilními stavy je zvýšené riziko vzniku VTE. Hormonální substituční terapie může toto riziko dále zvyšovat. U těchto pacientek je proto HRT kontraindikována (viz bod 4.3).
- Obecně uznávané rizikové faktory vzniku VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, delší nehybnost, obezitu ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologická onemocnění. V otázce, jakou roli mohou mít ve VTE křečové žíly, neexistuje shoda.

Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba se nemá obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.

- U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch).

Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficiencie antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.

- U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.
- Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek vysadit. Pacientky je třeba upozornit, aby se na svého lékaře obrátily, jakmile si budou vědomy nástupu některého potencionálního symptomu tromboembolismu (např. bolestivé otoky dolních končetin, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe).

### Choroba věnčitých tepen (CAD)

Randomizovaná, kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající CAD nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.

#### *Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem*

Relativní riziko vzniku CAD je po dobu užívání kombinované estrogen-progestagenní HRT mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že základní absolutní riziko CAD do značné míry závisí na věku, je počet mimořádných případů CAD vyvolaných užíváním kombinace estrogen-progestagen u zdravých žen před menopauzou velmi nízký, ale s pokročilým věkem se zvyšuje.

#### *Léčba samotným estrogenem*

Z randomizovaných, kontrolovaných hodnocení nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika CAD u žen, které absolvovaly hysterektomii a které se léčí samotným estrogenem.

### Ischemická mozková příhoda

Léčba kombinací estrogen-progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynulou od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

### Poruchy zraku

U žen užívajících estrogeny byla hlášena trombóza cév retiny. Je třeba okamžitě přerušit léčbu až do vyšetření, pokud dojde k náhlé parciální nebo kompletní ztrátě zraku nebo k náhlému nástupu proptózy,

diplopie nebo migrény. Pokud vyšetření odhalí edém papily nebo vaskulární léze retiny, je třeba přerušit léčbu estrogény napořád.

### Zvýšení hladin ALT

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s následujícími kombinovanými léčbami léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj a glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir . Viz bod 4.5.

### Další stavy

Estrogeny mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba bedlivě sledovat pacientky trpící srdeční či renální dysfunkcí.

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Ženy s preexistující hypertriglyceridemií je třeba v průběhu estrogenové či hormonální substituční léčby bedlivě sledovat, neboť při estrogenové léčbě pacientek s tímto stavem byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plasmě, což vedlo k pankreatitidě.

Estrogeny zvyšují hladinu tyroxin vázícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny hormonu štítné žlázy v oběhu, měřené jódem vázaným na proteiny v séru (PBI), hladinami T4 (stanovenými chromatograficky či radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Vazebný poměr T3 se snižuje, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 zůstávají nezměněny. Může dojít také ke zvýšení hladin dalších vazebných proteinů v séru, např. kortikosteroidy vázícího globulinu (CBG) a globulinu vázícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů, resp. pohlavních steroidů v oběhu. Koncentrace volných či biologicky aktivních hormonů se nemění. Může dojít i ke zvýšení hladin dalších proteinů v plasmě (angiotensinogen/reninový substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

### Použití opalovacího krému

Pokud je aplikován opalovací krém asi hodinu po nanesení přípravku Lenzetto, může být absorpce estradiolu snížena asi o 10 %. Pokud byl opalovací krém nanesený asi 1 hodinu před aplikací přípravku Lenzetto, nebyl zaznamenán účinek na absorpci (viz bod 5.2).

### Zvýšená teplota pokožky

Byl studován účinek zvýšené okolní teploty na absorpci, který odhalil asi 10% rozdíl v absorpci přípravku Lenzetto. Nepředpokládá se, že by měl tento účinek klinický význam pro každodenní aplikaci přípravku Lenzetto (viz bod 5.2). Nicméně přípravek Lenzetto je třeba aplikovat s opatrností při extrémních teplotních stavech, jako je opalování nebo sauna.

## Pediatrická populace

### *Potenciální přenos estradiolu na děti*

Sprej s estradiolem může být náhodně přenesen na děti z oblasti kůže, na kterou byl nastříkán.

Byla nahlášena postmarketingová hlášení o pučení prsů a zvětšení prsů u prepubertálních dívek, o předčasnou pubertu, gynekomastii a zvětšení prsů u prepubertálních chlapců po neúmyslné sekundární expozici spreji s estradiolem. Ve většině případů se stav vyřešil zamezením expozice estradiolu.

Pacientky mají být poučeny, aby:

- nedovolily ostatním, zejména dětem, přijít do kontaktu s exponovanou oblastí kůže a v případě potřeby zakryly místo aplikace oděvem. V případě kontaktu má být kůže dítěte co nejdříve omyta mýdlem a vodou.
- se poradily s lékařem v případě známek a příznaků (vývoj prsů nebo jiné sexuální změny) u dítěte, které mohlo být náhodně vystaveno spreji s obsahem estradiolu.

V případě možnosti neúmyslné sekundární expozice přípravku Lenetto má lékař identifikovat příčinu abnormálního sexuálního vývoje u dítěte. Pokud je neočekávaný vývoj prsů nebo změny způsobené nechtěnou expozicí přípravku Lenetto, musí lékař ženu poučit, jak správně zacházet s přípravkem Lenetto, pokud přichází do kontaktu s dětmi. Pokud nemohou být podmínky bezpečného používání zachovávané, je třeba vzít v úvahu přerušování užívání přípravku Lenetto.

## Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje 65,47 mg alkoholu (ethanolu) v jedné dávce spreje, což odpovídá 72,74 % w/v. Alkohol může na porušené pokožce způsobit pocit pálení.

Přípravky obsahující alkohol jsou hořlavé. Uchovávejte mimo dosah ohně. Při používání přípravku se je třeba vyvarovat plamenů, zapálené cigarety nebo horkých přístrojů (jako jsou fény), dokud sprej neuschne.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Metabolismus estrogenů se může zvýšit, pokud jsou souběžně podávány látky, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymů patřících do skupiny cytochromu P450, jako jsou např. antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky proti infekcím (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ačkoli je známo, že ritonavir a nelfinavir působí jako silné inhibitory, vykazují naopak silné indukující vlastnosti, pokud jsou používány souběžně se steroidními hormony. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů (*a progestagenů*).

Vzhledem k tomu, že se při transdermálním podání obchází efekt prvního průchodu játry, mohou být transdermálně aplikované estrogenové (a progestagenové) HRT přípravky méně ovlivněny enzymovými induktory než perorálně podané hormony.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a ke změnám profilu děložního krvácení.

### Vliv HRT s estrogeny na jiné léčivé přípravky

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogeny byl prokázán významný pokles plazmatických hladin lamotriginu způsobený indukci glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi hormonální substituční léčbou a

lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že existuje podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen používajících oba léčivé přípravky současně.

#### Farmakodynamické interakce

##### Přímo působící antivirotika (DAA) a léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení ALT u žen užívajících léky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC.

##### Přímo působící antivirotika (DAA) a léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je estradiol

Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s následujícími kombinovanými léčbami léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ně a glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.4).

S přípravkem Lenzetto nebyly provedeny žádné interakční studie.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Přípravek Lenzetto není indikován během těhotenství. Pokud žena otěhotní během léčby přípravkem Lenzetto, je třeba léčbu neprodleně přerušit. Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům estrogenů neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

### Kojení

Přípravek Lenzetto není indikován během kojení.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky přípravku Lenzetto na schopnosti řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

V 12týdenní, randomizované, placebem kontrolované studii přípravku Lenzetto bylo zařazeno 454 žen; alespoň 70 dní léčby podstoupilo 80-90 % žen randomizovaných do skupiny s léčivou látkou a 75-85 % žen randomizovaných do skupiny s placebem.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů podle MedDRA konvence pro frekvenci výskytu: časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

Tabulka 1: Hlášené nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů (MedDRA 12.0)	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
--	-----------------------------------	--	--

<b>Poruchy imunitního systému</b>		hypersenzitivní reakce	
<b>Psychiatrické poruchy</b>		depresivní nálada, insomnie	úzkost, snížení libida, zvýšení libida
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolest hlavy	závratě	migréna
<b>Poruchy oka</b>		poruchy zraku	nesnášenlivost kontaktních čoček
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		vertigo	
<b>Srdeční poruchy</b>		palpitace	
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	bolest břicha, nauzea	průjem, dyspepsie	plynatost, zvracení
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	vyrážka, svědění	erythema nodosum, kopřivka, podráždění kůže	hirsutismus, akné
<b>Poruchy svalové kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		myalgie	svalové křeče
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	bolest prsů, citlivost prsů, děložní/vaginální krvácení včetně špinění, metrorhagie	změna barvy prsů, výtok z prsů, cervikální polyp, hyperplazie endometria, ovariální cysta, vaginální infekce	dysmenorhea, syndrom podobný premenstruálnímu syndromu, zvětšení prsů
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		edém, bolest v podpaží	únava
<b>Vyšetření</b>	zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti	zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení cholesterolu v krvi	

Po uvedení na trh byly navíc hlášeny následující nežádoucí účinky:

*Poruchy kůže a podkožní tkáně*

- Alopecie
- Chloasma
- Změny kožní pigmentace

### Riziko karcinomu prsu

- U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu.
- Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.
- Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).
- Dále jsou uvedeny odhady absolutního rizika založené na výsledcích největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI) a největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií.

Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií – odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období (50-54 let)-*	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po pětiletém období
<b>HRT obsahující samotný estrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0
* Odvozeno ze základní incidence karcinomu prsu v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.			

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v desetiletém období (50-59 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po desetiletém období
<b>HRT obsahující samotný estrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8
* Odvozeno ze základní incidence karcinomu prsu v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.			

Americká studie WHI – Dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95%CI)
<b>Samotné estrogény (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* <sup>2</sup>
<b>Estrogen + progestogen (CEE+MPA)<sup>‡</sup></b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

\*2 Studie WHI u žen bez dělohy, u nichž se neprojevalo zvýšení rizika karcinomu prsu

‡ Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HRT, nebylo patrné žádné zvýšení rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.

CEE – konjugovaný koňský estrogen

MPA – medroxyprogesteron-acetát

### Riziko karcinomu endometria

#### Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT. U žen s dělohou se používání HRT obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce estrogenu se zvýšení rizika karcinomu endometria v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1000 žen ve věku od 50 do 65 let.

Doplněním léčby samotným estrogenem o progestagen po minimální dobu 12 dní v každém cyklu lze zvýšení tohoto rizika zabránit. Pětileté užívání kombinované (sekvenční či kontinuální) HRT ve studii Million Women Study nezvýšilo riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### Karcinom ovarií

Užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43; 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2000.

### Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v následující tabulce:

Studie WHI – Dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT
Samotný perorální estrogen <sup>*3</sup>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Perorální kombinace estrogen-progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

<sup>\*3</sup> Studie u žen bez dělohy

### Riziko choroby věnčitých tepen (CAD)

- Riziko vzniku choroby věnčitých tepen u žen ve věku nad 60 let užívajících HRT obsahující kombinaci estrogen-progestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

### Riziko ischemické mozkové příhody

- Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen + progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.
- Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

Studie WHI – Dodatečné riziko vzniku ischemické mozkové příhody\*<sup>4</sup> při pětiletém užívání

<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	<b>Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let</b>	<b>Poměr rizik a 95%CI</b>	<b>Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po dobu 5 let</b>
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\*<sup>4</sup> Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

Následující další nežádoucí účinky byly také hlášeny v souvislosti s léčbou estrogeny a/nebo progestiny: angioedém, anafylaktoidní/anafylaktická reakce, intolerance glukosy, psychická deprese, poruchy nálady, podrážděnost, exacerbace chorey, exacerbace epilepsie, demence (viz bod 4.4), exacerbace astmatu, cholestatická žloutenka, zvýšená incidence onemocnění žlučníku, pankreatitida, zvětšení jaterních hemangiomů, chloasma nebo melasma, které mohou přetrvávat po přerušení podávání léku; erythema multiforme, hemoragická erupce, vypadávání vlasů, artralgie, galaktorhea, fibrocystické změny v prsech, zvětšení velikosti leiomyomů v děloze, změna v množství cervikální sekrece, změny cervikálního ektropia, vaginální kandidóza, hypokalcemie (preexistující stav).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Nebyly hlášeny následky akutního požití velkého množství přípravku obsahujícího estrogen. Předávkování estrogenem může způsobit u žen nauzeu a zvracení, citlivost prsů, závrať, bolest břicha, ospalost/únavu a krvácení z vysazení. Léčba předávkování spočívá ve vysazení užívání přípravku Lenzetto spolu se zavedením vhodné symptomatické léčby.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, estrogeny, přirozené a semisyntetické estrogeny, samotné; estradiol

ATC kód: G03CA03

Přípravek Lenzetto poskytuje estrogenovou substituční terapii tím, že uvolňuje estradiol, hlavní estrogenní hormon vylučovaný vaječníky. Léčivá látka, syntetický 17 $\beta$ -estradiol, je chemicky a biologicky identická s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje vymizelou produkci estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje klimakterické příznaky.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Po aplikaci přípravku Lenzetto na kůži byla průměrná doba schnutí 90 sekund (medián = 67 sekund). Ve studii s různými dávkami byly léčeny ženy po menopauze po dobu 14 dní jedním, dvěma nebo třemi 90mikrolitrovými dávkami spreje přípravku Lenzetto aplikovanými na kůži vnitřního předloktí. Sérové koncentrace estradiolu dosahovaly ustáleného stavu po 7-8 dnech aplikace přípravku Lenzetto.

Po ranním podání zůstávaly relativně stabilní a v terapeutickém rozmezí po dobu 24 hodin po podání s vrcholovými hladinami mezi 2. a 6. hodinou ránní.

V klinické studii byly ženy po menopauze léčeny po dobu 12 týdnů jedním, dvěma nebo třemi 90mikrolitrovými dávkami spreje přípravku Lenzetto aplikovanými na kůži vnitřního předloktí a hladiny estradiolu v krvi byly měřeny ve 4., 8. a 12. týdnu. Expozice estradiolu se zvyšovala se zvyšující se dávkou (jedna, dvě nebo tři dávky spreje), ale zvýšení bylo o něco nižší než proporcionalní k dávce.

Farmakokinetické parametry pro estradiol a estron po podání jedné, dvou nebo tří 90mikrolitrových dávek spreje přípravku Lenzetto byly ve studii dále zkoumané a jsou popsány v tabulce 2.

Tabulka 2. Farmakokinetické parametry v den 14 (neupravované dle výchozí hodnoty)

FK parametr <sup>1</sup>	Počet dávek spreje přípravku Lenzetto za den		
	1 dávka spreje (N = 24)	2 dávky spreje (N = 23)	3 dávky spreje (N = 24)
Estradiol (pg/ml)			
C <sub>max</sub>	31,2	46,1	48,4
C <sub>min</sub>	10,3	16,4	18,9
C <sub>průměr</sub>	17,8	28,2	29,5
Estron (pg/ml)			
C <sub>max</sub>	47,1	58,4	67,4
C <sub>min</sub>	29,0	39,0	44,1
C <sub>průměr</sub>	35,5	48,7	54,8

<sup>1</sup> Všechny hodnoty jsou vyjádřené jako geometrický průměr.

Druhá farmakokinetická studie hodnotila sérové koncentrace estradiolu u 20 žen po menopauze léčených po dobu 18 dnů třemi 90mikrolitrovými dávkami spreje přípravku Lenzetto aplikovanými na kůži vnitřního předloktí. V této studii nebyl prokázán žádný významný rozdíl v absorpci estradiolu při aplikaci opalovacího krému jednu hodinu před aplikací přípravku Lenzetto. Při aplikaci opalovacího krému jednu hodinu po aplikaci přípravku Lenzetto došlo k přibližně 10% snížení absorpce estradiolu (viz bod 4.4).

Studie naznačují, že v porovnání s aplikací na vnitřní stranu předloktí je absorpce estradiolu srovnatelná, pokud se přípravek Lenzetto aplikuje na kůži stehna, ale nižší při aplikaci na kůži břicha.

#### Přenos estradiolu během podávání přípravku Lenzetto

V klinické studii u 20 žen po menopauze, které byly léčeny třemi 90 $\mu$ l dávkami estradiolu v transdermálním spreji (1,53 mg/dávka spreje) aplikovanými jednou denně na vnitřní stranu předloktí, bylo hodnoceno riziko přenosu léku při dotyku předloktí s vnitřní stranou předloktí muže po dobu 5 minut hodinu po podání léčby. V průběhu klinické studie nebyl pozorovaný žádný významný přenos estradiolu. Údaje o přenosu do jedné hodiny po aplikaci nejsou k dispozici (viz bod 4.4).

#### Zvýšená teplota kůže

Bioekvivalenční studie hodnotila vliv zvýšené okolní teploty u 24 zdravých žen po menopauze se dvěma dávkami spreje aplikovanými na předloktí. V této studii způsobila po dobu 4 hodin zvýšená teplota okolí na 35 °C obdobnou rychlost a rozsah absorpce s rozdíly přibližně 10 % ve srovnání s údaji získanými při pokojové teplotě.

#### Nadváha a obezní ženy

Pro zhodnocení vlivu obezity na absorpci po podání jedné dávky byla provedena srovnávací studie biologické dostupnosti. Studie porovnávala rychlost a rozsah absorpce estradiolu 1,53 mg/dávka spreje (90 mikrolitrů) u obezních žen a u žen s normální tělesnou hmotností za normálních teplotních podmínek po aplikaci dvou dávek spreje na předloktí. Na základě bodového odhadu výchozích hodnot nekonjugovaného estradiolu a nekonjugovaného estronu, byla rychlost a rozsah absorpce přibližně o 33-38 % a 15-17 % nižší, zatímco medián vrcholu absorpce byl pozorovaný o 12 až 14 hodin dříve. Pro výchozí hodnoty korigovaný celkový estron je u obezních žen po menopauze rozsah absorpce přibližně o 7 % nižší a rychlost absorpce přibližně o 22 % vyšší.  $T_{max}$  je u obezních žen po menopauze opožděno přibližně o 6 hodin.

#### Distribuce

Estrogeny cirkulují v krvi do značné míry navázané na sexuální hormony vázící globulin (SHBG) a albumin.

#### Biotransformace

Estradiol je reverzibilně konvertovaný na estron a oba mohou být konvertované na estriol, který je hlavním metabolitem v moči. Estrogeny také podléhají enterohepatální cirkulaci prostřednictvím sulfátové a glukuronidové konjugace v játrech, sekrece konjugátů žlučí do střeva a hydrolýzy ve střevě s následnou reabsorpcí. U žen po menopauze je významná část cirkulujících estrogenů ve formě sulfátových konjugátů, zvláště estron-sulfátu, který slouží jako cirkulující zásobník pro tvorbu aktivnějších estrogenů.

#### Eliminace

Estradiol, estron a estriol jsou vylučované močí spolu s glukuronidovými a sulfátovými konjugáty. Sérové koncentrace estradiolu, estronu a estron-sulfátu se vracejí po dosažení rovnovážného stavu k výchozím hodnotám po více než týdnu po ukončení léčby.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Údaje z konvenčních studií celkové toxicity neodhalily žádná dodatečná rizika kromě těch, která jsou uvedena v jiných částech SmPC. Dlouhodobé kontinuální podávání přírodních a syntetických estrogenů zvyšuje u některých živočišných druhů frekvenci výskytu karcinomu prsu, dělohy, děložního hrdla, vaginy, varlat a jater (viz bod 4.4).

Studie na zvířatech s estradiolem a estradiol-valerátem prokázaly embryoletální účinky již při relativně nízkých dávkách; byly zjištěny malformace urogenitálního systému a feminizace plodů mužského pohlaví.

Oktisalát je obsažený v přípravku jako pomocná látka pro podporu průniku kůží. Oktisalát byl široce užívaný po mnoho let v komerčních kožních přípravcích. Přestože není k dispozici mnoho formálních studií toxicity, není pravděpodobné, že by oktisalát představoval jakékoli zvláštní riziko pro člověka, protože jak akutní perorální toxicita oktisalátu, tak i subchronická toxicita po dermálním nebo perorálním podání, jsou nízké. Testy fototoxicity a fotokontaktní alergie u člověka byly negativní. Navíc i testy mutagenity, klastogenity, fotomutagenity a fotoklastogenity na bakteriálních a tkáňových kulturách byly negativní.

Vliv oktisalátu na reprodukci u člověka nebo karcinogenní účinky jsou nepravděpodobné, a to na základě provedených studií hormonální aktivity a studií genotoxicity, omezeného průniku oktisalátu kůží, relativně malé dávky oktisalátu obsaženého v přípravku (8,5 %) a absence jakýchkoli hlášených účinků při rozsáhlém používání v opalovacích krémech a kosmetice.

#### Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí prokázaly, že léčivá látka hemihydrát estradiolu může představovat riziko pro vodní prostředí, hlavně pro ryby.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Oktisalát

Ethanol 96 %

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Použijte do 56 dní od prvního použití.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Chraňte před chladem a mrazem.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Obsahuje ethanol, který je hořlavý. Uchovávejte mimo dosah zdrojů tepla, otevřeného ohně a jiných zdrojů ohně.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Roztok je balený ve skleněné lahvičce s odměrnou dávkovací pumpičkou, která je zabudovaná v plastové nádobce s kónicky se rozšiřujícím otvorem řídícím vzdálenost, úhel a oblast aplikace odměřené dávky spreje.

Jedna lahvička obsahuje 6,5 ml transdermálního spreje, roztoku a je navržena tak, aby po zprůchodnění pumpičky umožnila podat 56 dávek spreje.

Velikosti balení:

Jedna plastová nádobka 6,5 ml (56 dávek spreje)

Tři plastové nádobky 3 x 6,5 ml (3x56 dávek spreje)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Po nastříkání 56 dávek spreje je třeba lahvičku vyhodit, i když obsahuje zbylý roztok. Počet podaných dávek spreje je třeba zaznamenat do tabulky na krabici. Vzhledem k tomu, že ve využívaných lahvičkách mohou zůstat zbytky léku, nesmí se vyhazovat do domácího odpadu. Prázdné lahvičky je třeba vrátit do lékárny k likvidaci.

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ REGISTRACI**

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

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/381/15-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. 8. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 3. 2021

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 9. 2025