



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenzetto 1,53 mg/Sprühstoß transdermales Spray, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß liefert 90 Mikroliter transdermales Spray, Lösung, die 1,53 mg Estradiol (entsprechend 1,58 mg Estradiol-Hemihydrat) enthalten.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 65,47 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß, entsprechend 72,74 % w/v.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Spray, Lösung

Die Lösung ist klar und farblos bis blassgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen (bei Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 6 Monate zurückliegt oder mit chirurgischer Menopause, mit intaktem oder ohne Uterus).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Behandlung von Frauen im Alter über 65 Jahren vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Lenzetto wird einmal täglich entweder als Monotherapie oder als kontinuierlich sequenzielle Behandlung angewendet (bei Kombination mit einem Gestagen).

Als Initialdosis wird einmal täglich ein Sprühstoß auf die trockene und gesunde Haut des Unterarms verabreicht. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis auf täglich zwei Sprühstöße auf den Unterarm erhöht werden. Die Dosiserhöhung sollte auf den menopausalen Symptomen der Frau basieren und sollte frühestens nach 4 Wochen kontinuierlicher Behandlung mit Lenzetto erfolgen. Die Tageshöchstdosis ist 3 Sprühstöße (4,59 mg/Tag) auf den Unterarm. Eine Dosiserhöhung sollte mit dem Arzt besprochen werden. Für Patientinnen, die Schwierigkeiten haben, die verschriebene Dosis auf verschiedene, nicht-überlappende Bereiche desselben Unterarms aufzubringen, kann Lenzetto auch auf einen Bereich des anderen Unterarms oder auf einen Bereich des inneren Oberschenkels aufgebracht werden.

Zur Einleitung und Fortführung der Behandlung der postmenopausalen Symptome sollte die niedrigste noch wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum (siehe Abschnitt 4.4) angewendet werden.

Falls die Schwere der menopausalen Symptome der Frau nach einer Dosiserhöhung nicht abnimmt, sollte die Patientin auf die vorherige Dosis zurücktitriert werden.

Die Patientinnen sollten in regelmäßigen Abständen, soweit klinisch angemessen (z. B. in 3- bis 6-Monatsintervallen), untersucht werden, um festzustellen, ob eine weitere Behandlung noch notwendig ist (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn einer postmenopausalen Frau mit intaktem Uterus Estrogen verschrieben wird, sollte ebenfalls die Behandlung mit einem Gestagen begonnen werden, welches als Zusatz zu einer Estrogen-Behandlung zugelassen ist, um das Risiko für ein Endometriumkarzinom zu reduzieren. Nur Gestagene, die als Zusatz zur Estrogen-Behandlung zugelassen sind, sollten verabreicht werden.

Frauen mit intaktem Uterus

Bei Frauen mit intaktem Uterus sollte das Arzneimittel mit einem Gestagen, das als Zusatz zur Estrogen-Behandlung zugelassen ist, in einem kontinuierlich sequenziellen Dosisschema angewendet werden. Das Estrogen wird kontinuierlich angewendet. Das Gestagen wird zusätzlich für mindestens 12 bis 14 Tage jedes 28-Tage-Zyklus sequenziell angewendet.

Bisher unbehandelte Patientinnen und Patientinnen, die von einer anderen HRT wechseln (zyklisch, sequenziell oder kontinuierlich kombiniert), sollten beraten werden, wie die Behandlung zu beginnen ist. In der Zeit, in der das Estrogen mit dem Gestagen kombiniert wird, kann eine Abbruchblutung auftreten. Ein neuer 28-Tage-Zyklus wird ohne Pause begonnen.

Frauen ohne Uterus

Sofern nicht bereits die Diagnose einer Endometriose vorliegt, wird die Anwendung eines zusätzlichen Gestagens bei Frauen ohne Uterus nicht empfohlen.

Übergewichtige und adipöse Frauen

Es liegen nur begrenzte Daten vor, die nahelegen, dass Rate und Ausmaß der Resorption von Lenzetto bei übergewichtigen und adipösen Frauen reduziert sein können. Während der Therapie kann daher eine entsprechende Anpassung der Dosis notwendig sein. Die Dosiserhöhung sollte mit dem Arzt besprochen werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt kein relevantes Anwendungsgebiet von Lenzetto bei Kindern und Jugendlichen.

Vergessene Anwendung

Wenn eine Anwendung vergessen wird, sollte die Patientin die vergessene Anwendung nachholen, sobald sie es bemerkt, und die nächste Anwendung zur gewohnten Zeit durchführen. Wenn es jedoch fast Zeit für die nächste Anwendung ist, sollte sie die vergessene Anwendung überspringen und die nächste Anwendung zur gewohnten Zeit durchführen. Wenn eine oder mehrere Anwendungen vergessen wurden, ist ein Spülen der Pumpe durch Abgabe eines Sprühstoßes mit aufgesetztem Deckel erforderlich. Das Vergessen einer Anwendung kann die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- und Schmierblutungen erhöhen.

Art der Anwendung

Das Behältnis sollte beim Sprühen aufrecht und vertikal gehalten werden. Bevor ein neu-

er Applikator zum ersten Mal angewendet wird, sollte die Pumpe zuerst vorbereitet werden, indem man dreimal in den Deckel sprüht.

Die Tagesdosis ist ein Sprühstoß auf den inneren Unterarm. Wenn zwei oder drei Sprühstöße als Tagesdosis verschrieben werden, sollten diese auf nebeneinanderliegende, sich nicht überlappende (Seite an Seite) 20 cm² große Bereiche auf der Innenseite des Unterarms zwischen Ellbogen und Handgelenk aufgebracht werden. Die Lösung sollte dann ca. 2 Minuten trocknen.

Die Frauen sollten die Anwendungsstelle mit Kleidung bedecken, falls eine andere Person mit dieser Hautstelle in Kontakt kommen könnte, nachdem das Spray getrocknet ist. Die Anwendungsstelle sollte in den folgenden 60 Minuten nicht gewaschen werden. Andere Personen dürfen die Anwendungsstelle innerhalb von 60 Minuten nach der Anwendung nicht berühren.

Die Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass Kinder nicht mit der Körperstelle in Berührung kommen sollten, auf die das Estradiol-Spray gesprüht wurde (siehe Abschnitt 4.4). Wenn ein Kind mit dem Teil des Arms, auf den Lenzetto gesprüht wurde, in Kontakt kommt, sollte die Haut des Kindes umgehend mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Studien legen nahe, dass die Resorption von Estradiol bei Anwendung von Lenzetto auf der Haut des Oberschenkels mit der Anwendung von Lenzetto auf der inneren Oberfläche des Unterarms vergleichbar ist, aber niedriger ist, wenn es auf der Haut des Abdomens angewendet wird.

Wenn das Produkt gemäß der Beschreibung verwendet wird, wird durch jeden Sprühstoß die gleiche Menge an Inhaltsstoff auf die Haut aufgebracht, unabhängig von den verschiedenen Sprühmustern.

Erhöhte Hauttemperatur

Die Auswirkungen einer erhöhten Umgebungstemperatur auf Lenzetto wurden untersucht und ein klinisch relevanter Unterschied hinsichtlich des Ausmaßes der Resorption von Lenzetto wurde nicht beobachtet. Jedoch sollte Lenzetto bei extremen Temperaturverhältnissen, wie z. B. beim Sonnenbaden oder in der Sauna, mit Vorsicht angewendet werden.

Anwendung von Sonnencreme

Wenn Sonnencreme ungefähr eine Stunde nach der Anwendung von Lenzetto auf die Haut aufgetragen wird, kann die Resorption von Estradiol um 10 % reduziert sein. Wenn die Sonnencreme ungefähr eine Stunde vor der Anwendung von Lenzetto aufgetragen wurde, wurde keine Auswirkung auf die Resorption beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- Nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich

- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bekannte thrombophile Erkrankung (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankung, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität negativ beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Ärztliche Untersuchungen/ Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn oder Wiederaufnahme einer HRT ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mitteilen müssen (siehe Abschnitt „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie z. B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt, früher vorlag und/oder sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der Behandlung mit Lenzetto auftritt oder sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose

- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten eines Mammakarzinoms bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Erstmaliges Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen- bis zu einer zwölfwachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogen-Dosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Die endometrielle Sicherheit bei zusätzlicher Gabe eines Gestagens ist für Lenzetto nicht untersucht worden.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn Durchbruch- oder Schmierblutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen

Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1–4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

HRT nur mit Estrogen

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig niedriger ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3–3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist



daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.
Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren eine Thrombose hatten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen).
Wird ein thrombotischer Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z.B. Antithrombin-, Protein-S- oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), ist eine HRT kontraindiziert.
- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit ihrem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten, kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützen, unabhängig davon, ob bei ihnen eine KHK vorliegt oder nicht.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

Das relative Risiko einer KHK ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine KHK in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Estrogen-Monotherapie

In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko

einer KHK bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Ischämischer Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sehstörungen

Eine Thrombose der Retinagefäße ist bei Frauen, die Estrogene erhalten, berichtet worden. Falls es zu einem teilweisen oder kompletten Sehverlust kommt oder wenn plötzlich Proptosis, Diplopie oder Migräne einsetzen, muss das Arzneimittel bis zu einer genaueren Untersuchung dieser Störungen sofort abgesetzt werden. Wenn die Untersuchung ein Papillenödem oder Läsionen der Retinagefäße zeigt, sollten Estrogene dauerhaft abgesetzt werden.

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir enthielten, traten Erhöhungen der ALT bis über das 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z.B. KHK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime Glecaprevir/Pibrentasvir geboten. Siehe Abschnitt 4.5.

Andere Erkrankungen

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken. Daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie sollten während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten

zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Iods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das corticoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Corticosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Anwendung von Sonnencreme

Wenn Sonnencreme ungefähr eine Stunde nach der Anwendung von Lenzetto auf die Haut aufgetragen wird, kann die Resorption von Estradiol um 10 % reduziert sein. Wenn die Sonnencreme ungefähr eine Stunde vor der Anwendung von Lenzetto aufgetragen wurde, wurde keine Auswirkung auf die Resorption beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Erhöhte Hauttemperatur

Die Auswirkungen einer erhöhten Umgebungstemperatur wurden untersucht. Der Unterschied in der Resorption von Lenzetto betrug ca. 10 %. Es wird nicht erwartet, dass dies bei der täglichen Anwendung von Lenzetto von klinischer Relevanz ist (siehe Abschnitt 5.2). Dennoch sollte Lenzetto bei extremen Temperaturverhältnissen, wie z.B. beim Sonnenbaden oder in der Sauna, mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Mögliche Übertragung von Estradiol auf Kinder

Estradiol-Spray kann versehentlich von der Hautregion, auf die es gesprüht wurde, auf Kinder übertragen werden.

Nach Markteinführung wurden bei präpubertären Mädchen Brustentwicklung und Raumforderungen in der Brust, bei präpubertären Jungen frühzeitige Pubertät, Gynäkomastie und Raumforderungen in der Brust nach einer unabsichtlichen Sekundärexposition gegenüber Estradiol-Spray berichtet. In den meisten Fällen gingen diese Symptome nach dem Beenden der Estradiol-Exposition wieder zurück.

Die Patientinnen sollten angewiesen werden:

- anderen Personen, insbesondere Kindern, nicht zu erlauben, mit der exponierten Hautregion in Berührung zu kommen und die Anwendungsstelle gegebenenfalls mit Kleidung zu bedecken. Im Falle eines Kontakts sollte die Haut des

Kindes umgehend mit Wasser und Seife gewaschen werden.

- bei Anzeichen und Symptomen (Brustentwicklung oder andere sexuelle Veränderungen) bei einem Kind, das möglicherweise versehentlich Estradiol-Spray ausgesetzt war, einen Arzt aufzusuchen.

Im Falle einer möglichen unbeabsichtigten Sekundärexposition gegenüber Lenzetto sollte der Arzt die Ursache einer anormalen sexuellen Entwicklung des Kindes identifizieren. Wenn festgestellt wird, dass die unerwartete Brustentwicklung oder -veränderung das Ergebnis einer unbeabsichtigten Exposition gegenüber Lenzetto sind, sollte der Arzt die Patientin im Hinblick auf die richtige Anwendung und Handhabung von Lenzetto, wenn Kinder zugegen sind, beraten. Wenn die Bedingungen für eine sichere Anwendung nicht erfüllt werden können, sollte erwogen werden, Lenzetto abzusetzen.

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält 65,47 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß, entsprechend 72,74 % w/v. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen. Alkoholhaltige Produkte sind brennbar. Von Feuer fernhalten. Während der Anwendung des Sprays sollten offene Flammen, brennende Zigaretten oder die Verwendung heißer technischer Geräte (z. B. Haartrockner) vermieden werden, bis das Spray auf der Haut getrocknet ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P-450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin und Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften,

obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. (Traditionelle) pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene (und Gestagene) induzieren.

Bei der transdermalen Anwendung wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen, so dass transdermal angewandte Estrogene (und Gestagene) möglicherweise weniger stark als oral gegebene Hormone durch Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderen Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Auswirkungen einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel

Es wurde gezeigt, dass estrogenhaltige hormonelle Kontrazeptiva die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin bei gleichzeitiger Verabreichung aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung signifikant verringern. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen verwenden, zu einer Verringerung der Anfallskontrolle führen kann.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen

Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime mit Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4) geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lenzetto ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Wenn es während der Behandlung mit Lenzetto zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die Ergebnisse der meisten bisher vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Effekte.

Stillzeit

Lenzetto ist während der Stillzeit kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Lenzetto auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

In einer 12-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit Lenzetto, die 454 Frauen einschloss, wurden 80–90 % der Frauen, die auf den Wirkstoff und 75–85% der Frauen, die auf das Placebo randomisiert wurden, über einen Zeitraum von mindestens 70 Tagen behandelt.

Die Nebenwirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeiten gemäß der MedDRA-Konvention aufgeführt: Häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse (MedDRA 12.0)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmungen, Schlaflosigkeit	Angstzustände, Libido vermindert, Libido gesteigert
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl	Migräne
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel	
Herzerkrankungen		Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen, Übelkeit	Diarrhö, Dyspepsie	Blähungen, Erbrechen

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5



Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA 12.0)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Pruritus	Erythema nodosum, Urtikaria, Hautreizung	Hirsutismus, Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie	Muskelspasmen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerz, Brust schmerzempfindlich, Uterus- bzw. Vaginalblutungen einschließlich Schmierblutungen, Metrorrhagie	Brustverfärbung, Brustdrüsenabsonderung, Zervixpolyp, Endometriumhyperplasie, Ovarialzyste, Kolpitis	Dysmenorrhö, prämenstruationsartiges Syndrom, Brustvergrößerung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort		Ödem, Schmerzen in der Achselgegend	Ermüdung
Untersuchungen	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Cholesterin im Blut erhöht	

Aus der Überwachung nach Markteinführung wurden zusätzlich die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Alopezie
- Chloasma
- Hautverfärbung

Brustkrebs-Risiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist von der Anwendungsdauer abhängig (siehe Abschnitt 4.4).
- Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebo-kontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt.

Siehe Tabellen 2 bis 4.

Endometriumkarzinom-Risiko

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1 000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer einer Estrogen-Monotherapie und der Estrogen-Dosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1 000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zur Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study

Tabelle 2: Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Nicht-anwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3: Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 4: WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko und 95 % KI	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)* ²
Estrogen und Gestagen (CEE + MPA)†			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

*² WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

† Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

CEE – Konjugiertes equines Estrogen (Conjugated equine estrogen)

MPA – Medroxyprogesteronacetat

war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 [0,8–1,2]).

Ovarialkarzinom

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95 % KI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

Risiko für venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen, oder einer Lungenembolie ist bei einer HRT um das 1,3–3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

Siehe Tabelle 5.

Risiko für koronare Herzkrankheit

– Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko für einen ischämischen Schlaganfall

– Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

– Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 6.

Im Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet: Angioödem, anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen, Glucose-Intoleranz, Depression, Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, Exazerbation einer Chorea, Exazerbation einer Epilepsie, Demenz (siehe Abschnitt 4.4), Exazerbation von Asthma, cholestatischer Ikterus, erhöhte Inzidenz von Gallenblasenerkrankungen, Pankreatitis, Vergrößerung von hepatischen Hämangiomen, Chloasma oder Melasma, die auch nach dem Absetzen des Arzneimittels persistieren können, Erythema multiforme, hämorrhagische Erup-

Tabelle 5: WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko und 95 % KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie³			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

³ Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 6: Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall⁴ nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko und 95 % KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

⁴ Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

tion, Verlust des Kopfhaares, Arthralgie, Galaktorrhö, fibrozystische Veränderungen der Brust, Größenzunahme von Uterusmyomen, Veränderungen in der Menge der Zervixsekretion, Veränderungen des Ektropiums der Cervix uteri, vaginale Candidose, Hypokalzämie (vorbestehende Erkrankung).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach akuter Aufnahme hoher Dosen estrogenhaltiger Arzneimittel wurden keine Auswirkungen berichtet. Eine Überdosierung von Estrogen kann Übelkeit, Erbrechen, schmerzempfindliche Brust, Schwindelgefühl, abdominale Schmerzen, Verschläfenheit/Ermüdung hervorrufen und bei Frauen können Abbruchblutungen auftreten. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus dem Absetzen von Lenzetto zusammen mit der Einleitung einer angemessenen symptomatischen Behandlung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Estrogene, Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein; Estradiol, ATC-Code: G03CA03

Lenzetto bietet durch Freisetzung von Estradiol, dem wichtigsten von den Eierstöcken sezernierten estrogenen Hormon, eine systemische Estrogensubstitutionstherapie. Der Wirkstoff, synthetisches 17- β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch, sub-

stituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Wenn Lenzetto auf die Haut aufgetragen wurde, betrug die durchschnittliche Trocknungszeit 90 Sekunden (Median = 67 Sekunden).

In einer Mehrfachdosisstudie wurden postmenopausale Frauen für 14 Tage mit ein, zwei oder drei 90-Mikroliter-Sprühstößen Lenzetto auf die Innenseite des Unterarms behandelt. Die Plasmaspiegel von Estradiol erreichten einen Steady-State nach 7–8 Tagen der Anwendung von Lenzetto. Nach einer morgendlichen Applikation blieben die Blutspiegel in den 24 Stunden nach der Anwendung relativ stabil und innerhalb des therapeutischen Bereichs, mit Spitzenspiegeln zwischen 2 und 6 Uhr.

In einer klinischen Studie wurden postmenopausale Frauen für 12 Wochen mit ein, zwei oder drei 90-Mikroliter-Sprühstößen Lenzetto auf die Innenseite des Unterarms behandelt und die Blutspiegel von Estradiol wurden in Woche 4, 8 und 12 gemessen. Die Estradiol-Exposition nahm mit ansteigender Dosis (ein, zwei oder drei Sprühstöße) zu, jedoch war die Zunahme etwas weniger als proportional zur Dosis.

Die pharmakokinetischen Parameter für Estradiol und Estron bei ein, zwei oder drei 90-Mikroliter-Sprühstößen Lenzetto wurden in einer klinischen Studie weiter untersucht und sind in Tabelle 7 auf Seite 7 dargestellt.

Eine zweite Pharmakokinetik-Studie untersuchte die Serum-Estradiol-Konzentrationen bei 20 postmenopausalen Frauen, die für 18 Tage mit drei 90-Mikroliter-Sprühstößen Lenzetto auf die Innenseite des Unterarms behandelt wurden. In dieser Studie führte die Anwendung von Sonnencreme eine Stunde vor der Anwendung von Lenzetto zu keinem signifikanten Unterschied in der Resorption von Estradiol. Wenn die Sonnencreme eine Stunde nach der Anwendung von Lenzetto aufgetragen wurde, war



die Resorption von Estradiol um ca. 10 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Studien legen nahe, dass die Resorption von Estradiol bei Anwendung auf der Haut des Oberschenkels mit der Anwendung auf der inneren Oberfläche des Unterarms vergleichbar ist, bei Anwendung auf der Haut des Abdomens jedoch niedriger ist.

Estradiol-Transfer während der Anwendung von Lenzetto

In einer klinischen Studie zur Bewertung des Transfer-Risikos wurden 20 postmenopausale Frauen mit drei 90-Mikroliter-Sprühstößen Estradiol transdermales Spray (1,53 mg/Sprühstoß) einmal täglich auf die Innenseite des Unterarms behandelt. Sie hielten eine Stunde nach der Behandlung ihren Unterarm für 5 Minuten auf die Innenseite des Unterarms eines männlichen Probanden. Während der Studie wurde kein signifikanter Transfer von Estradiol beobachtet. Zum Transfer innerhalb einer Stunde nach der Anwendung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhte Hauttemperatur

Eine Bioverfügbarkeitsstudie untersuchte die Auswirkungen von erhöhter Umgebungstemperatur bei 24 gesunden postmenopausalen Frauen, die 2 Sprühstöße auf den Unterarm erhielten. In dieser Studie führte die erhöhte Umgebungstemperatur von 35 °C für 4 Stunden zu einer ähnlichen Rate und einem vergleichbaren Ausmaß der Resorption, mit einer Abweichung von ca. 10 % verglichen mit Daten, die bei Raumtemperatur erhoben wurden.

Übergewichtige und fettleibige Frauen

Um den Einfluss von Adipositas auf die Resorption abzuschätzen, wurde eine vergleichende Bioverfügbarkeitsstudie mit einer Einzeldosis durchgeführt. Die Studie verglich Rate und Ausmaß der Resorption von Estradiol 1,53 mg/Sprühstoß (90 Mikroliter) bei adipösen und normalgewichtigen Frauen bei normaler Temperatur nach Verabreichung von zwei Sprühstößen auf den Unterarm. Basierend auf den Schätzwerten für Baseline-korrigiertes unkonjugiertes Estradiol und unkonjugiertes Estron waren Ausmaß und Rate der Resorption ca. 33–38 % und 15–17 % niedriger, während der Median des Resorptionspeaks 12 bis 14 Stunden früher beobachtet werden konnte. Für Baseline-korrigiertes Gesamt-Estron waren Ausmaß und Rate der Resorption ca. 7 % niedriger bzw. 22 % höher als bei adipösen postmenopausalen Frauen. Die T_{max} ist bei adipösen postmenopausalen Frauen für diesen Analyten um ca. 6 Stunden verzögert.

Verteilung

Estrogene zirkulieren im Blut größtenteils an geschlechtshormonbindendes Globulin (SHGB) und Albumin gebunden.

Biotransformation

Estradiol wird reversibel in Estron umgewandelt, und beide können in Estriol umgewandelt werden, welches der häufigste Harnmetabolit ist. Estrogene unterliegen außerdem einer enterohepatischen Rezirkulation über Sulfat- und Glucuronid-Konjugation in der Leber, biliäre Sekretion der Konjugate in den Darm und Hydrolyse im Darm, gefolgt von einer Rückresorption. Bei

Tabelle 7: Pharmakokinetische Parameter an Tag 14 (unadjustiert auf vor Behandlungsbeginn)

PK Parameter ¹	Anzahl der täglichen Sprühstöße von Lenzetto		
	1 Sprühstoß (n = 24)	2 Sprühstöße (n = 23)	3 Sprühstöße (n = 24)
Estradiol (pg/ml)			
C_{max}	31,2	46,1	48,4
C_{min}	10,3	16,4	18,9
C_{avg}	17,8	28,2	29,5
Estron (pg/ml)			
C_{max}	47,1	58,4	67,4
C_{min}	29,0	39,0	44,1
C_{avg}	35,5	48,7	54,8

¹ Alle Werte sind als geometrische Mittelwerte dargestellt.

postmenopausalen Frauen liegt ein signifikanter Anteil der zirkulierenden Estrogene als Sulfat-Konjugate, insbesondere als Estronsulfat, vor, welches als zirkulierendes Reservoir für die Bildung aktiverer Estrogene dient.

Elimination

Estradiol, Estron und Estriol werden zusammen mit Glucuroniden und Sulfat-Konjugaten im Urin ausgeschieden. Die Plasmaspiegel von Estradiol, Estron und Estronsulfat gingen nach mehr als einer Woche nach Beendigung der Therapie auf ihre Ausgangswerte zurück, sobald ein Steady-State erreicht wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die konventionellen Untersuchungen zur allgemeinen Toxizität zeigten keine weiteren Risiken zusätzlich zu denen, die bereits in dieser Fachinformation angegeben sind. Die langfristige Verabreichung von natürlichen und synthetischen Estrogenen führte bei bestimmten Tierspezies zu einem vermehrten Auftreten von Karzinomen in Brust, Uterus, Zervix, Vagina, Testes und Leber (siehe Abschnitt 4.4).

Tierexperimentelle Studien mit Estradiol oder Estradiolvalerat zeigten embryoletale Effekte, sogar bei relativ niedrigen Dosen, Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und Feminisierung männlicher Feten.

Die Formulierung enthält Octisalal als Hilfsstoff zur Verbesserung der Hautpenetration. Octisalal findet seit vielen Jahren eine breite Verwendung in kommerziell erhältlichen Hautpflegeprodukten. Obwohl nicht viele formale Studien zur Toxizität vorliegen, ist es unwahrscheinlich, dass Octisalal für Menschen ein besonderes Risiko darstellt, da sowohl die akute orale Toxizität von Octisalal, als auch die subchronische Toxizität nach dermalen oder oraler Anwendung gering sind. Untersuchungen zur Phototoxizität und Photo-Kontaktallergie am Menschen waren negativ. Außerdem waren Untersuchungen zur Mutagenität, Klastogenität, Photomutagenität und Photoklastogenität unter Verwendung von Bakterien- und Gewebekulturen negativ.

Aufgrund der hormonellen Aktivität und der Genotoxizitätsstudien und angesichts der begrenzten dermalen Penetration von Octisalal, der relativ niedrigen im Produkt enthaltenen Menge von Octisalal (8,5 %) und

des Fehlens von Nebenwirkungsmeldungen aus der umfassenden Anwendung beim Menschen in Sonnencremes und Kosmetika ist ein Einfluss von Octisalal auf die menschliche Reproduktion oder ein karzinogener Effekt unwahrscheinlich.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Die Beurteilung der Risiken für die Umwelt hat gezeigt, dass der Wirkstoff Estradiol-Hemihydrat möglicherweise ein Risiko für die aquatische Umgebung, insbesondere für Fische, darstellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Octisalal
Ethanol 96 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach der ersten Anwendung innerhalb von 56 Tagen verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Nicht über 25 °C lagern. Enthält Ethanol, das entzündlich ist. Nicht in der Nähe von Heizgeräten, offenen Flammen oder anderen Zündquellen aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Lösung befindet sich in einer Glasflasche mit einer Dosierpumpe. Die Einheit befindet sich in einem Kunststoffgehäuse mit einer konischen Öffnung, die Abstand, Winkel und Anwendungsbereich der Dosierpumpe vorgibt.

Jedes Behältnis ist mit 6,5 ml transdermalem Spray, Lösung gefüllt, und gibt nach der Vorbereitung 56 Sprühstöße ab.

Packungsgrößen:

Ein Plastikbehältnis 6,5 ml (56 Sprühstöße)
Drei Plastikbehältnisse 3 × 6,5 ml (3 × 56 Sprühstöße)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Nach Abgabe der 56 Sprühstöße muss der Behälter entsorgt werden, obwohl eine Restmenge vorhanden ist. Die Anzahl der abgegebenen Sprühstöße sollte in der Tabelle auf dem Umkarton angekreuzt werden.

Da die aufgebrauchten Behältnisse noch Arzneimittelrückstände enthalten, sollten sie nicht über den Haushaltsmüll entsorgt werden. Leere Behältnisse sollten zur Vernichtung an die Apotheke zurückgegeben werden.

Dieses Arzneimittel stellt möglicherweise ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

Örtlicher Vertreter

Gedeon Richter Pharma GmbH
Ettore-Bugatti-Straße 6–14
51149 Köln

Tel.: 02203 9688-0
Fax: 0180 3433366
E-Mail: service@gedeonrichter.de
www.gedeonrichter.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

91153.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Dezember 2015

Datum der Verlängerung der Zulassung:
19. März 2021

10. STAND DER INFORMATION

01.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt