



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.

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 als kontinuierlich sequenzielle Behandlung angewendet. Als Initialdosis wird einmal täglich ein Sprühstoß auf die trockene und gesunde Haut des Unterarms verabreicht. Je nach dem klinischen 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.

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

handlung 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 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.

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte die Patientin die vergessene Dosis überspringen und die nächste Dosis zur gewohnten Zeit anwenden. Das Vergessen einer Dosis kann die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- und Schmierblutungen erhöhen.

Art der Anwendung

Das Behältnis sollte beim Sprühen aufrecht und vertikal gehalten werden. Bevor ein neuer 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 nebeneinanderliegende, sich nicht überlappende (Seite an Seite) 20 cm² große Bereiche auf die Innenseite des Unterarms zwischen Ellbogen und Handgelenk. Die Lösung sollte dann ca. 2 Minuten trocknen. 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 Frauen sollten die Anwendungsstelle mit Kleidung bedecken, falls eine andere Person mit dieser Hautstelle in Kontakt kommen könnte, nachdem das Spray getrocknet ist.

Kinder dürfen nicht mit der Stelle des Arms, auf die Lenzetto gesprüht wurde, in Kontakt kommen. 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.

Haustiere dürfen den Arm, auf den Lenzetto gesprüht wurde, nicht ablecken oder berühren. Kleine Haustiere können besonders empfindlich auf das in Lenzetto enthaltene Estrogen reagieren. Falls bei einem Haustier eine Vergrößerung der Brustdrüsen/Zitzen und/oder ein Anschwellen der Vulva oder andere Krankheitssymptome auftreten, sollte ein Tierarzt konsultiert werden.

Studien legen nahe, dass die Resorption von Estradiol vergleichbar ist, wenn Lenzetto auf der Haut des Oberschenkels angewendet wird, aber niedriger ist, wenn es auf der

Haut des Abdomens angewendet wird. Patientinnen, die Schwierigkeiten haben, die verschriebene Dosis auf verschiedene, nicht überlappende Bereiche auf dem gleichen Unterarm aufzubringen, können Lenzetto auch auf dem anderen Unterarm oder auf der Innenseite des Oberschenkels anwenden.

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 Frauen 1 Stunde nach Anwendung von Lenzetto Sonnencreme auftragen kann die Menge von Lenzetto, die durch ihre Haut resorbiert wird, reduziert sein.

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.

Es gibt kein relevantes Anwendungsgebiet für die Anwendung von Lenzetto bei Kindern.

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
- Porphyrrie
- 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.

Medizinische 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 Tumore, z.B. Auftreten von Mammakarzinom 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 zwölffachen 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 residualer 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

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopreparaten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

- In einer randomisierten placebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative study (WHI-Studie), und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa 3 Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

- Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein

geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach wenigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

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. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monopreparaten zur HRT ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung 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 früherer VTE oder 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 erythematoses (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).
- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-



Nutzen-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).

Wird ein thrombophiler 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), sollte Lenzetto nicht angewendet werden.

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 abgesetzt werden. Wenn die Untersuchung ein Papillenödem oder Läsionen der Retinagefäße zeigen, sollten Estrogene dauerhaft abgesetzt werden.

Andere Erkrankungen

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

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/Reininsubstrat, 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.

Alkoholbasierte Produkte sind brennbar
Feuer, offene Flammen und Rauchen vermeiden, bis das Spray getrocknet ist.

Anwendung von Sonnencreme

Wenn Sonnencreme ungefähr eine Stunde nach der Anwendung von Lenzetto auf die Haut aufgetragen wird, kann die Resorption von Estradiol möglicherweise 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

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 Lenzetto berichtet. In den meisten Fällen gingen diese Symptome nach dem Beenden der Lenzetto-Exposition wieder zurück.

Der Arzt sollte die Möglichkeit einer unbeabsichtigten Sekundärexposition gegenüber Lenzetto in Betracht ziehen. Die Ursache einer anormalen sexuellen Entwicklung des Kindes sollte vom Arzt untersucht werden. 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. Die Patientin sollte die Anwendungsstelle mit Kleidung bedecken, wenn eine andere Person (insbesondere ein Kind) mit dieser in Kontakt kommen könnte. Wenn die Bedingungen für eine sichere Anwendung nicht erfüllt werden können, sollte erwogen werden, Lenzetto abzusetzen.

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 Antinfektiva (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 verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Lenzetto durchgeführt.

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 Estrogen-



exposition 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 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 das Verum und 75–85 % der Frauen, die auf das Placebo randomisiert wurden, über einen Zeitraum von mindestens 70 Tagen behandelt.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren schmerzempfindliche und schmerzende Brust, die von 26 (5,7 %) und Kopfschmerz, der von 11 (2,4 %) der Teilnehmerinnen, die Lenzetto erhielten, berichtet wurden. Metrorrhagie und Übelkeit, ebenfalls bekannte, mit einer Estrogentherapie assoziierte Nebenwirkungen, wurden von 8 (1,8 %) und 5 (1,1 %) der Teilnehmerinnen berichtet. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen zeigte keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Die Nebenwirkungen, die in dieser Studie mit einer Häufigkeit von weniger als 10 % berichtet wurden, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die Nebenwirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeiten gemäß der MedDRA-Konvention aufgeführt: Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

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 das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist von der Anwendungsdauer abhängig (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

Siehe Tabellen oben auf Seite 5.

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 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 Langzeitanwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln und Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

Risiko für venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen

Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse (MedDRA 18.0)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmungen, Schlaflosigkeit	Angstzustände, Libido vermindert, Libido gesteigert
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl, Schwindel	Migräne
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Kontaklinsenunverträglichkeit
Herzerkrankungen		Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen, Übelkeit	Diarrhö, Dyspepsie	Blähungen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Pruritus	Erythema nodosum, Urtikaria, Hautreizung, Ödem	Hirsutismus, Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Uterus- bzw. Vaginalblutungen einschließlich Schmierblutungen, Metrorrhagie	Brustschmerz, Brust schmerzempfindlich, Brustverfärbung, Brustdrüsenabsonderung, Zervixpolyp, Endometriumhyperplasie, Ovarialzyste, Vaginitis	Dysmenorrhö, Vaginale Blutung, prämenstruations-artiges Syndrom, Brustvergrößerung
Untersuchungen	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Cholesterin im Blut erhöht	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort		Schmerzen in der Achselgegend	Ermüdung

**Million Women Study (MWS) – Geschätztes Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung**

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nicht-Anwenderinnen über einen Zeitraum von über 5 Jahren ^{*1}	Relatives Risiko und 95 % KI [#]	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

^{*1} Bezogen auf die Ausgangsinzidenzrate in den Industrieländern.

[#] Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Hinweis: Da die Ausgangsinzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

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 - konjugierte equine Estrogene, MPA - Medroxyprogesteronacetat

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 unten.

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 auf Seite 6 oben.

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 Abset-

zen des Arzneimittels persistieren können, Erythema multiforme, hämorrhagische Eruption, Verlust des Kopfhaares, Arthralgie, Galaktorrhö, fibrozystische Veränderungen der Brust, Größenzunahme von Uterusleiomyomen, Veränderungen in der Menge der Zervixsekretion, Veränderungen des Ektopiums 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 Estrogen-haltiger Arzneimitteln 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: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein; Estrogene, 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, substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, kann eine ungehinderte Estrogenstimulation das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom erhöhen. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens reduziert das Risiko einer Estrogen-induzierten Endometriumhyperplasie bei Frauen mit intaktem Uterus weitestgehend.

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 µL Sprühstößen Lenzetto auf die Innenseite des Unterarms behandelt.

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko und 95 % KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 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

**Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall⁴ nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko und 95 % KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 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.

Die Plasmaspiegel von Estradiol erreichten einen Steady State nach 7–8 Anwendungen von Lenzetto pro Tag.

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 µL 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 µL Sprühstößen Lenzetto wurden in einer klinischen Studie weiter untersucht und sind in Tabelle 2 dargestellt.

Eine zweite Pharmakokinetik-Studie untersuchte die Serum-Estradiol-Konzentrationen bei 20 postmenopausalen Frauen, die für 18 Tage mit drei 90 µL 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 vergleichbar, 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 postmeno-

pausale Frauen mit drei 90 µL 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).

Eine vergleichbare 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 vergleichbaren Rate und einem vergleichbaren Ausmaß der Resorption, mit einer Abweichung von ca. 10 %.

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 µL) 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 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 embryonale 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 Oxisalal, als auch die subchronische Toxizität nach dermalen oder oraler Anwendung gering ist. Untersuchungen zur Phototoxizität und Photo-Kontaktallergie am Menschen waren negativ. Außerdem waren Untersuchungen zur Mutagenität, Klastogenität, Photo-Mutagenität und Photo-Klastogenität 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

Tabelle 2. 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.



menschliche Reproduktion oder ein karzinogener Effekt unwahrscheinlich.

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

Octisalol
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 oder offenen Flammen 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 8,1 ml transdermale Spray, Lösung gefüllt, und gibt nach der Vorbereitung 56 Sprühstöße ab.

Packungsgrößen:
Ein Kunststoffbehältnis mit 8,1 ml (56 Sprühstöße)
Drei Kunststoffbehältnisse mit 3 x 8,1 ml (3 x 56 Sprühstöße)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Da die leeren Behältnisse noch Arzneimittelrückstände enthalten können, 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
Eiler Straße 3W
51107 Köln

Tel.: 0221 888 90444
Fax: 01803433366
E-Mail: service@gedeonrichter.de
www.gedeonrichter.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

91153.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.12.2015

10. STAND DER INFORMATION

07.04.2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt