

6. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lenzetto, kutanspray, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

29051

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lenzetto

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert spray afgiver 90 mikroliter kutanspray, opløsning, som indeholder 1,53 mg estradiol (svarende til 1,58 mg estradiolhemihydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hvert spray indeholder 65,47 mg ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Kutanspray, opløsning.

Opløsningen er klar, farveløs til lysegul.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hormonsubstitutionsbehandling (HRT) mod symptomer på østrogenmangel hos post-menopausale kvinder (mindst 6 måneder efter sidste menstruation eller kirurgisk menopause med eller uden uterus).

Erfaring med behandling af kvinder over 65 år er begrænset.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Lenzetto administreres en gang daglig, enten som monoterapi eller som kontinuerlig sekventiel behandling (når det kombineres med et progestogen).

Som startdosis administreres én afmålt spraydosis en gang daglig på tør og rask hud på underarmen. Afhængig af klinisk respons kan dosis øges til to afmålte spraydoser daglig på underarmen. Dosisstigning bør baseres på graden af kvindens menopausale symptomer og bør først ske efter mindst 4ugers kontinuerlig behandling med Lenzetto. Den maksimale daglige dosis er 3 afmålte spraydoser (4,59 mg/dag) på underarmen. Dosisstigning bør drøftes med lægen. Hos patienter, som har problemer med at påføre den ordinerede dosis på forskellige, ikke-overlappende områder på den samme underarm, kan Lenzetto også påføres på den anden underarm eller på områder på inderlåret.

Til initiering og kontinuerlig behandling af postmenopausale symptomer bør den laveste, effektive dosis og det korteste tidsrum anvendes (se også pkt. 4.4).

Hvis graden af kvindens menopausale symptomer ikke mindskes efter en dosisstigning, bør patienten titreres tilbage til den tidligere dosis.

Patientens behov for fortsat behandling skal revurderes regelmæssigt i henhold til klinisk praksis (f.eks. med 3-6 måneders intervaller, se pkt. 4.4).

Ved ordination af estradiol til postmenopausale kvinder med en intakt uterus bør behandling med et progestagen-præparat, der er godkendt som kombinationsbehandling med østrogen, også initieres for at reducere risikoen for endometriecancer. Kun progestagen-præparater, der er godkendte som kombinationsbehandling med østrogen, bør administreres.

*Kvinder med intakt uterus*

Hos kvinder med en intakt uterus bør Lenzetto kombineres med et progestagen-præparat, der er godkendt som kombinationsbehandling i en kontinuerlig sekventiel behandlingsplan: østrogen doseres kontinuerligt. Progestagen tilføjes sekventielt i mindst 12-14 dage i hver 28-dages cyklus.

Behandlingsnaive patienter og patienter, der skifter fra andre HRT’er (cyklisk, sekventiel eller kontinuerlig kombinationsbehandling), bør rådgives om, hvorledes behandlingen initieres.

I perioden hvor østrogen kombineres med progestagen kan der forekomme blødning. En ny 28-dages behandlingscyklus påbegyndes uden pause.

*Kvinder uden uterus*

Det frarådes at anvende progesteron til hysterektomiserede kvinder, med mindre der foreligger en tidligere diagnose på endometriose.

*Overvægtige og svært overvægtige kvinder*

Der foreligger begrænsede data om, at absorptionshastigheden og absorptionsgraden af Lenzetto kan være reduceret hos overvægtige og svært overvægtige kvinder. Dosisjustering af Lenzetto kan være nødvendig under behandlingen. Dosisændringer skal drøftes med lægen.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevante indikationer for Lenzetto i den pædiatriske population.

Glemt dosis

Hvis patienten glemmer en dosis, skal patienten tage den glemte dosis, så snart hun kommer i tanker om det, og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis det næsten er blevet tid til at tage den næste dosis, skal hun springe den glemte dosis over og tage den næste dosis som planlagt. Hvis patienten har glemt en eller flere doser, skal pumpen klargøres ved at spraye en gang med låget på. Forglemmelse af en dosis kan øge sandsynligheden for gennembrudsblødning og pletblødning.

Administration

Beholderen holdes oprejst og lodret i forbindelse med administration. Inden en ny spray anvendes første gang, skal pumpen klargøres ved at spraye tre gange ind i låget.

Den daglige dosis er en afmålt spraydosis på den indre underarm. Hvis der ordineres to eller tre doser, bør de påføres et tilstødende, ikke-overlappende (ved siden af) område på 20 cm2 på indersiden af armen mellem albuen og håndleddet. Huden bør have lov til at tørre i ca. 2 minutter. Kvinden bør tildække applikationsstedet med beklædning, hvis en anden person kan komme i kontakt med hudområdet, når sprayen er tør. Applikationsstedet må ikke vaskes i 60 minutter. Andre personer må ikke røre applikationsstedet i 60 minutter efter påføring.

Patienterne bør informeres om, at børn ikke må komme i kontakt med det kropsområde, hvor der er påført estradiol i form af spray (se pkt. 4.4). Hvis et barn kommer i kontakt med den del af armen, hvor Lenzetto er påført, skal barnets hud hurtigst muligt vaskes med vand og sæbe.

Studier viser, at sammenlignet med applikation på den indre underarm, så er absorptionen af estradiol ensartet ved påføring af Lenzetto på låret, men den er lavere ved påføring på maveskindet.

Hvis produktet anvendes i overensstemmelse med vejledningen, afgiver hvert pust den samme mængde af det aktive stof på huden, uanset forskellige sprayformer eller -mønstre på huden.

*Forhøjet temperatur på huden*

Effekten af forhøjet rumtemperatur på Lenzetto er blevet undersøgt, og ingen klinisk relevant forskel i absorptionen af Lenzetto blev observeret. Lenzetto bør imidlertid anvendes med forsigtighed ved ekstreme temperaturforhold som f.eks. solbadning eller sauna.

*Anvendelse af solcreme*

Når der anvendes solcreme ca. 1 time efter påføring af Lenzetto, kan absorptionen af estradiol være mindsket med ca. 10%. Når der blev påført solcreme ca. en time inden Lenzetto, blev der ikke observeret nogen indvirkning på absorptionen (se afsnit 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Brystcancer, mistanke om brystcancer eller brystcancer i anamnesen

* Østrogenafhængige maligne tumorer eller mistanke om sådanne (f.eks. endometriecancer)
* Udiagnosticeret genitalblødning
* Ubehandlet endometriehyperplasi
* Tidligere eller nuværende venøs tromboembolisme (dyb venetrombose, lungeemboli)
* Kendte tromboemboliske sygdomme (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4)
* Aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt)
* Akut leversygdom eller leversygdom i anamnesen, så længe leverfunktionsprøver ikke er normaliserede
* Porfyri
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Til behandling af postmenopausale symptomer må der kun iværksættes HRT ved symptomer, som påvirker livskvaliteten negativt. I alle tilfælde skal der foretages en nøje vurdering af fordele og ulemper mindst én gang om året, og HRT må kun fortsættes, så længe fordelen opvejer risiciene.

Undersøgelser af de risici, der er forbundet med HRT til behandling af præmatur menopause, er begrænset. På grund af den lave absolutte risiko hos yngre kvinder kan forholdet mellem risici og fordele hos disse kvinder imidlertid være mere gunstigt end hos ældre kvinder.

Lægeundersøgelse/opfølgning

Før der initieres eller genoptages hormonsubstitutionsbehandling, skal der optages en fuldstændig personlig og slægtsanamnese. I henhold hertil skal der foretages en helbredsundersøgelse (herunder gynækologisk undersøgelse og undersøgelse af bryster), og resultatet skal sammenholdes med kontraindikationer og advarsler vedrørende brugen og advarsler. Det anbefales at følge op med regelmæssige kontrolundersøgelser under behandlingen. Hvor ofte og hvordan afhænger af den enkelte kvinde. Kvinder skal informeres om hvilke forandringer i brystet, der skal indberettes til lægen eller sygeplejerske (se afsnit om ”Brystcancer” nedenfor).

Undersøgelser, inklusive relevante billeddiagnosticeringsværktøjer, f.eks. mammografi, bør gennemføres i henhold til gældende screeningspraksis, tilpasset den enkeltes kliniske behov.

Tilstande, der kræver overvågning:

Patienten skal overvåges nøje, såfremt nogle af følgende tilstande er til stede, har været til stede og/eller er blevet forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Der skal tages højde for, at disse tilstande kan komme igen eller forværres under behandling med Lenzetto, navnlig:

* Leiomyoma (uterin fibrom) eller endometriose.
* Risikofaktorer for tromboemboliske sygdomme (se nedenfor).
* Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. 1. grads arvelighed for brystcancer.
* Hypertension.
* Leversygdomme (f.eks. leveradenom).
* Diabetes mellitus med eller uden vaskulær involvering.
* Kolelitiasis.
* Migræne eller (svær) hovedpine.
* Systemisk lupus erythematosus.
* Endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor).
* Epilepsi.
* Astma.
* Otosklerose.

Årsager til øjeblikkelig seponering af behandlingen:

Behandlingen skal seponeres, hvis der konstateres kontraindikation samt i følgende situationer:

* Gulsot eller svækkelse af leverfunktion.
* Signifikant forøgelse af blodtryk.
* Nyt anfald af migræne-lignende hovedpine.
* Graviditet.

Endometriehyperplasi og karcinom

Langvarig behandling med østrogen alene øger risikoen for endometriehyperplasi og karcinom hos kvinder med intakt uterus. Den rapporterede øgede risiko for endometriecancer hos kvinder, som bruger østrogen alene, varierer fra 2 til 12 gange sammenlignet med kvinder, der ikke bruger østrogen, afhængigt af behandlingsvarigheden og østrogendosis (se pkt. 4.8). Efter seponering af behandlingen kan risikoen forblive forhøjet i mindst 10 år.

Supplering med progestagen cyklisk i mindst 12 dage pr. måned/cyklus på 28 dage eller kontinuerlig kombinationsbehandling med østrogen og progestagen forhindrer den øgede risiko, der er forbundet med HRT med østrogen alene, hos ikke-hysterektomerede kvinder.

For Lenzetto er endometriebeskyttelsen ved kombination med et progestagen ikke blevet undersøgt.

Der kan forekomme gennembrudsblødning og pletblødning i de første behandlingsmåneder. Hvis der forekommer gennembrudsblødning eller pletblødning efter nogen tids behandling, eller hvis blødningerne fortsætter, efter behandlingen er seponeret, skal årsagen undersøges, hvilket kan omfatte endometriebiopsi for at udelukke malignitet i endometriet.

Østrogen monoterapi kan medføre præmalign eller malign transformation af endometriosens residual foci. Det skal derfor overvejes at kombinere progestagener og østrogensubstitutionsbehandling hos kvinder, som har fået foretaget hysterektomi på grund af endometriose, hvis det er kendt, at de har residual endometriose.

Brystcancer

De samlede undersøgelser viser en øget risiko for brystcancer hos kvinder, der anvender en kombinationsbehandling med østrogen og progestagen eller HRT med østrogen alene, som afhænger af varigheden af HRT-behandlingen.

Kombinationsbehandling med østrogen og progestagen

* Et randomiseret placebokontrolleret forsøg, *Women's Health Initiative (WHI)*, og en metaanalyse af prospektive epidemiologiske studier viser begge, at kvinder, som tager en kombination af østrogen og progestagen som HRT, har en øget risiko for brystcancer, som viser sig efter ca. 3 år (1-4 år) (se pkt. 4.8).

Behandling med østrogen alene

* *I WHI-studiet blev der ikke påvist nogen øget risiko for brystcancer hos* hysterektomerede kvinder, der bruger HRT med østrogen alene. I observationsstudier er der oftest blevet rapporteret om en let øget risiko for at få stillet diagnosen brystcancer, som er lavere end den risiko, der er fundet hos kvinder, som anvender en kombination af østrogen og progestagen (se pkt. 4.8).

Resultaterne af en stor metaanalyse viste, at den øgede risiko vil falde over tid efter behandlingsophør, og den tid, det vil tage, før den øgede risiko er vendt tilbage til baseline, afhænger af varigheden af den tidligere HRT-behandling. Hvis HRT-behandlingen blev taget i mere end 5 år, kan risikoen vare ved i 10 år eller derover.

HRT, specielt kombinationsbehandling med østrogen-progestagen, øger densiteten af brystvævet på mammografibilleder, hvilket kan vanskeliggøre den radiologiske diagnostik af brystcancer.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer langt sjældnere end brystcancer.

Epidemiologisk evidens fra en omfattende meta-analyse tyder på, at risikoen er let forhøjet hos kvinder, der tager HRT med østrogen alene eller med kombineret østrogen og progestagen. Den let forhøjede risiko ses inden for 5 års behandling og aftager gradvist efter seponering. Visse andre studier, herunder WHI-studiet, tyder på, at brug af kombinerede HRT- præparater kan være forbundet med en lignende eller lidt mindre risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboembolisme

* HRT er forbundet med en 1,3-3 gange øget risiko for udvikling af VTE, det vil sige dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er større i det første behandlingsår med HRT end senere (se pkt. 4.8).
* Patienter med kendte tromboemboliske tilstande har en øget risiko for VTE, og HRT øger muligvis denne risiko. HRT er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).
* Alment genkendelige risikofaktorer for VTE omfatter brug af østrogener, høj alder, større operation, langvarig immobilisering, overvægt (BMI > 30 kg/m2), graviditet/perioden postpartum, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer.

Der er ikke konsensus omkring betydningen af åreknuder i forbindelse med VTE.

* Som for alle postoperative patienter skal profylaktiske forholdsregler overvejes for at forhindre postoperativ VTE. Hvis patienten skal immobiliseres i længere tid efter elektiv kirurgi, anbefales det at stoppe HRT-behandlingen midlertidigt 4-6 uger før operationen. Hormonbehandlingen bør ikke genoptages, før kvinden igen er fuldstændig mobiliseret.
* I forbindelse med kvinder uden nogen tidligere tilfælde af VTE, men med trombose i en ung alder i anamnesen hos en førstegradsslægtning, kan der tilbydes screening efter omhyggelig rådgivning vedrørende dets begrænsninger (kun en del af de tromboemboliske defekter identificeres ved screening). Hvis der identificeres en tromboembolisk defekt, der adskiller sig fra trombose hos slægtninge, eller hvis defekten er ”svær” (f.eks. antithrombin-, protein S- eller protein C-mangel eller en kombination af defekter), er HRT kontraindiceret.
* Det kræver en grundig afvejning af fordele og ulemper, før HRT bør anvendes til kvinder, der allerede er i kronisk behandling med antikoagulantia.
* Hvis der udvikles VTE efter påbegyndt behandling, skal lægemidlet seponeres. Patienter skal informeres om, at de skal kontakte deres praktiserende læge øjeblikkeligt ved mistanke om mulige tromboemboliske symptomer (f.eks. smertefuld hævelse af et ben, pludselig brystsmerte, dyspnø).

Lidelser i koronararterierne (CAD)

Der er i randomiserede, kontrollerede forsøg ikke påvist nogen beskyttelse mod myokardieinfarkt hos kvinder med eller uden eksisterende CAD, som anvendte en kombinationsbehandling med østrogen og progestagen eller HRT med østrogen alene.

*Kombineret østrogen-progestogenbehandling*

Den relative risiko for CAD under brug af en kombineret HRT med østrogen og progestagen er let øget. Eftersom den absolutte risiko for CAD ved *baseline* i høj grad afhænger af alder, er antallet af yderligere tilfælde af CAD pga. brugen af østrogen og progestagen meget lav hos raske kvinder, der er tæt på menopausen, men den stiger med alderen.

*Behandling med østrogen alene*

Ifølge randomiserede, kontrollerede data er der ikke påvist nogen øget risiko for CAD hos hysterektomerede kvinder, der behandles med østrogen alene.

Iskæmisk slagtilfælde

En kombinationsbehandling med østrogen og progestagen samt behandling med østrogen alene er forbundet med en øget risiko for iskæmisk slagtilfælde på op til 1,5 gange. Den relative risiko ændres ikke med alderen, eller hvor lang tid der er gået siden menopausen. Eftersom risikoen for slagtilfælde ved *baseline* imidlertid i høj grad afhænger af alder, stiger den samlede risiko for slagtilfælde hos kvinder, som bruger HRT, med alderen (se pkt. 4.8).

Synsforstyrrelser

Retinal vaskulær trombose er rapporteret hos kvinder, der får østrogen. Behandlingen skal seponeres omgående, hvis der opstår pludseligt delvis eller komplet synstab, debut af protusio bulbi, diplopi eller migræne, og patienten undersøges. Hvis undersøgelsen afslører papilødem eller retinale vaskulære læsioner, skal østrogenet seponeres permanent.

Forhøjet ALAT

I kliniske studier med patienter, der blev behandlet for hepatitis C-virusinfektioner (HCV) med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir, var forhøjet ALAT-niveau over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) signifikant hyppigere hos kvinder, der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler. Desuden blev der også hos patienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir observeret forhøjet ALAT hos kvinder, der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler, som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der tog østrogen-holdige lægemidler, med undtagelse af ethinylestradiol, som for eksempel estradiol, havde en forekomst af forhøjet ALAT svarende til den hos kvinder, der ikke fik østrogener; på grund af det begrænsede antal kvinder, der tog disse andre østrogener, er forsigtighed imidlertid påkrævet ved samtidig administration af det kombinerede behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir, samt også regimet glecaprevir/pibrentasvir. Se pkt. 4.5.

Andre forhold

Østrogener kan forårsage væskeretention, og patienter med kardiel eller renal dysfunktion bør derfor overvåges nøje.

Eksogene østrogener kan fremkalde eller forværre symptomer på arvelig og erhvervet angioødem.

Kvinder med tidligere hypertriglyceridæmi bør følges omhyggeligt under østrogen­substitution eller hormonsubstitutionsbehandling, da der er set sjældne tilfælde af massiv forhøjelse af plasma triglycerider, som har ført til pankreatitis i forbindelse med østrogenbehandling.

Østrogener øger det thyroxinbindende globulin (TBG), der medfører øget cirkulation af total thyroideahormon, målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-niveauer (ved søjlekromatografi (kolonne) eller radioimmunoassay) eller T3-niveauer (ved radioimmunoassay). T3-resinoptagelsen er nedsat, hvilket afspejles i forhøjet TBG. Koncentrationerne af frit T4 og T3 er uforandrede. Andre bindende proteiner kan være forhøjet i serum, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG), kønshormonbindende globulin (SHBG), der medfører en forøgelse af henholdsvis kortikosteroider og kønshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonkoncentrationer er uforandrede. Andre plasmaproteiner kan være forhøjede (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Brug af HRT forbedrer ikke den kognitive funktion. Der er påvist nogen evidens for en øget risiko for mulig demens hos kvinder, som påbegyndte kontinuerlig kombinationsbehandling eller HRT med østrogener alene efter 65-års alderen.

Anvendelse af solcreme

Hvis solcreme påføres ca. 1 time efter Lenzetto, kan absorptionen af estradiol være nedsat med 10%. Hvis solcreme påføres ca. 1 time før Lenzetto, er der ikke observeret nogen effekt på absorptionen (se pkt. 5.2).

Forhøjet temperatur på huden

Effekten af forhøjet rumtemperatur er blevet undersøgt, og der blev observeret en forskel på ca. 10% i absorptionen af Lenzetto. Denne effekt forventes ikke at have nogen klinisk signifikant relevans for den daglige administration af Lenzetto (se pkt. 5.2). Imidlertid bør Lenzetto anvendes med forsigtighed ved ekstreme temperaturforhold som f.eks. solbadning eller sauna.

Pædiatrisk population

*Potentiel overførsel af estradiol til børn*

Estradiol i form af spray kan utilsigtet blive overført til børn fra det hudområde, hvor det er blevet påført.

Efter markedsføringen er der rapporteret om thelarche og brystmasser hos præpubertære piger, tidlig pubertet, gynækomasti og brystmasser hos præpubertære drenge efter utilsigtet sekundær eksponering for estradiol i form af spray. I de fleste tilfælde forsvandt tilstanden ved ophør af eksponering for estradiol.

Patienter bør instrueres om:

- at de ikke må lade andre, især børn, komme i kontakt med det behandlede hudområde, og at de om nødvendigt skal tildække påføringsstedet med tøj. I tilfælde af kontakt skal barnets hud vaskes med vand og sæbe så hurtigt som muligt.

- at de skal kontakte lægen i tilfælde af tegn og symptomer (brystudvikling eller andre kønslige forandringer) hos et barn, som kan være blevet utilsigtet eksponeret for estradiol i form af spray.

I tilfælde af muligheden for utilsigtet sekundær eksponering for Lenzetto skal lægen identificere årsagen til den unormale seksuelle udvikling hos barnet. Hvis det fastslås, at uventet brystudvikling eller brystændringer skyldes utilsigtet eksponering for Lenzetto, skal lægen vejlede kvinden i korrekt brug og håndtering af Lenzetto, når hun er sammen med børn. Seponering af Lenzetto bør overvejes i tilfælde, hvor kravet om sikker anvendelse ikke kan opfyldes.

Hjælpestof

Dette lægemiddel indeholder 65,47 mg alkohol (ethanol) pr. dosis, svarende til 72,74 % w/v. Det kan forårsage en brændende fornemmelse på skadet hud.

Alkoholbaserede produkter er brandfarlige. Må ikke opbevares nær ild. Undgå åben ild, tændte cigaretter og brug af visse varmeapparater (f.eks. hårtørrere) i forbindelse med brug af spraybeholderen, og indtil sprayen er tørret på huden.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metaboliseringen af østrogener (og progestagener) øges muligvis ved samtidig brug af stoffer, der er kendt for at inducere lægemiddelmetaboliserende enzymer, specielt cytokrom P450-enzymer så som antiepileptika (f.eks. phenobarbital, phenytoin, carbamazepin) og antibiotika (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Modsat kan ritonavir og nelfinavir, der er kendt som stærke inhibitorer, udvise inducerende egenskaber, når de anvendes samtidigt med steroidhormoner. Naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), kan inducere metabolismen af østrogener (og progestagener).

Ved transdermal administration undgås *first-pass*-metabolisme i leveren, og derfor kan østrogener, der tilføres transdermalt, påvirkes mindre af enzyminduktorer end orale hormoner.

Klinisk kan en forhøjet metabolisering af østrogener og progestagener føre til en nedsat effekt og ændringer i livmoderens blødningsprofil.

Virkningen af HRT med østrogener på andre lægemidler

Der er påvist signifikant reducerede plasmakoncentrationer af lamotrigin ved samtidig administration af hormonelle kontraceptiva, der indeholder østrogener, som følge af induktion af glukuronideringen af lamotrigin. Dette kan reducere anfaldskontrollen. Selvom den potentielle interaktion mellem hormonsubstitutionsbehandling og lamotrigin ikke er blevet undersøgt, forventes det, at der findes en lignende interaktion, som kan medføre nedsat anfaldskontrol hos kvinder, der tager begge lægemidler samtidig.

Farmakodynamiske interaktioner

I kliniske studier med det kombinerede hcv-behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uden dasabuvir var forhøjede ALAT-niveauer over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) signifikant hyppigere hos kvinder, der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der tog østrogen-holdige lægemidler, med undtagelse af ethinylestradiol, som for eksempel estradiol, havde en forekomst af forhøjet ALAT svarende til den hos kvinder, der ikke fik østrogener; på grund af det begrænsede antal kvinder, der tog disse andre østrogener, er forsigtighed imidlertid påkrævet ved samtidig administration af det kombinerede behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir, samt også regimet glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

Der er ikke udført interaktionsstudier med Lenzetto.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Lenzetto er ikke indiceret under graviditet.

Hvis graviditet indtræffer under behandling med Lenzetto skal behandlingen straks seponeres. Resultaterne af de fleste epidemiologiske studier til dato vedrørende utilsigtet fostereksponering af østrogener indikerer ingen teratogene eller føtotoksiske effekter.

Amning

Lenzetto er ikke indiceret under amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af Lenzettos indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I en randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse af 12 ugers varighed med Lenzetto hos 454 kvinder, fik 80‑90% af de kvinder, der blev randomiseret til det aktive stof, behandling i mindst 70 dage, og 75‑85% af de kvinder, der blev randomiseret til placebo, fik behandling i mindst 70 dage.

Bivirkningerne er anført efter organklasse og hyppighed i henhold til MedDRA hyppighedskonventionen: Almindelig (≥1/100 til <1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000).

**Tabel 1: Rapporterede bivirkninger**

| **Systemorganklasse**  **(MedDRA 12.0)** | **Almindelig**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden**  **(≥1/10.000 til <1/1.000)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Immunsystemet** |  | Overfølsomhedsreaktion |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Depression, insomni | Angst, nedsat libido, øget libido |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Svimmelhed | Migræne |
| **Øjne** |  | Synsforstyrrelser | Intolerans over for kontaktlinser |
| **Øre og labyrint** |  | Vertigo |  |
| **Hjerte** |  | Palpitationer |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hypertension |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Abdominalsmerter, kvalme | Diarre, dyspepsi | Oppustethed, opkastning |
| **Hud og subkutane væv** | Udslæt, pruritus | Erythema nodosum, urticaria, hudirritation | Hirsutisme, akne |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Myalgi | Muskelspasmer |
| **Det reproduktive system og mammae** | Brystspændinger, ømhed i brysterne, Uterin/vaginal blødning inklusive pletblødning, Metroragi | Misfarvning af brysterne, udflåd fra brysterne, cervikal polyp, endometrie­hyperplasi, ovariecyster, vaginitis | Dysmenoré, præmenstruel-lignende syndrom, forstørrede bryster |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Ødem, aksile smerter | Træthed |
| **Undersøgelser** | Vægtstigning, vægttab | Gamma-glutamyltransferase forøget, kolesterol i blodet forøget |  |

Fra postmarketing overvågning er følgende yderligere bivirkninger rapporteret:

*Hud og subkutane væv*

* Alopeci
* Chloasma
* Misfarvning af huden

Risiko for brystcancer

* Der er rapporteret om en op til dobbelt så stor risiko for at få stillet diagnosen brystcancer hos kvinder, der tager en kombinationsbehandling med østrogen og progestagen i mere end 5 år.
* For brugere af østrogener alene er den øgede risiko ved behandling med østrogen alene lavere end for brugere af kombinationer af østrogen og progestagen.
* Risikoniveauet afhænger af varigheden af brugen (se pkt. 4.4).
* De absolutte risikoestimater baseret på resultaterne fra det største randomiserede placebokontrollerede forsøg (WHI-studiet) og den største metaanalyse af prospektive epidemiologiske studier er angivet nedenfor.

Største metaanalyse af prospektive epidemiologiske-studier

Estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 5 års brug hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alders ved HRT-start (år)** | **Incidiens pr. 1.000 aldrig-brugere af HRT over en 5 års-periode (50-54 år)\*1** | **Risikoratio** | **Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere efter 5 år** |
|  | | **Hormonsubstitutionsbehandling kun med østrogen** | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
|  | | **Kombineret østrogen-progesteron** | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |
| **\*1** Fra incidensrater ved *baseline* i England i 2015 hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2).  Bemærk: da baggrundsforekomsten af brystcancer varierer pr. EU-land, vil antallet af yderligere tilfælde af brystcancer også ændres proportionalt. | | | |

**Estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 10 års brug hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alders ved HRT-start (år)** | **Incidiens pr. 1.000 aldrig-brugere af HRT over en 10 års-periode (50-59 år)\*1** | **Risikoratio** | **Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere efter 10 år** |
|  | | **Hormonsubstitutionsbehandling kun med østrogen** | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
|  | | **Kombineret østrogen-progesteron** | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |
| **\*1** Fra incidensrater ved *baseline* i England i 2015 hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2).  Bemærk: da baggrundsforekomsten af brystcancer varierer pr. EU-land, vil antallet af yderligere tilfælde af brystcancer også ændres proportionalt. | | | |

**Amerikanske WHI-undersøgelser– yderligere risiko for brystcancer efter 5 års anvendelse**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alders-interval (år)** | **Forekomst pr. 1.000 kvinder**  **i placeboarmen over 5 år** | **Risikoforhold & 95%CI** | **Yderligere tilfælde pr. 1.000 brugere af hormonsubstitutionsbehandling over 5 år** **(95%CI)** |
|  | | **CEE kun østrogen** | |
| 50‑79 | 21 | 0,8 (0,7‑1,0) | -4 (-6‑0)\*2 |
|  | | **CEE+MPA østrogen & progesteron‡** | |
| 50‑79 | 17 | 1,2 (1,0‑1,5) | +4 (0‑9) |
| \*2 WHI-undersøgelse af kvinder uden livmoder, som ikke viste en øget risiko for brystcancer  ‡ Da analysen blev begrænset til kvinder, som ikke tidligere havde anvendt hormonsubstitutionsbehandling inden undersøgelsen, var der ikke nogen tydelig øget risiko under de første 5 års behandling: efter 5 år var risikoen højere end hos personer, der ikke anvender hormonsubstitutionsbehandling.  CEE – Konjugerede østrogener  MPA - Medroxiprogesteronacetat | | | |

Risiko for endometriecancer

Postmenopausale kvinder med en livmoder

Risikoen for endometriecancer er ca. 5 ud af 1.000 kvinder med en livmoder, og som ikke anvender hormonsubstitutionsbehandling.

Hos kvinder med en livmoder frarådes anvendelse af hormonsubstitutionsbehandling kun med østrogen, da det forøger risikoen for endometriecancer (se pkt. 4.4).

Afhængigt af behandlingsvarigheden af østrogen alene og østrogendosis varierede forøgelsen af risikoen for endometriecancer i epidemiologiske studier fra mellem 5 og 55 yderligere diagnosticerede tilfælde for hver 1.000 kvinder mellem 50 og 65 år.

Hvis progestagen føjes til en behandling med østrogen alene i mindst 12 dage pr. cyklus, kan denne øgede risiko forhindres. I *Million Women Study* viste brug af kombineret (sekventiel eller kontinuerlig) HRT i en 5-årig periode ikke nogen øget risiko for endometriecancer (RR på 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariecancer

HRT-behandling med østrogen alene eller kombineret østrogen og progesteron har været associeret med en let forhøjet risiko for at få ovariecancer (se pkt. 4.4).

En meta-analyse fra 52 epidemiologiske studier viste en forhøjet risiko for ovariecancer hos kvinder, der er i hormonsubstitutionsbehandling, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43, 95 %-KI 1,31-1,56). For kvinder i alderen 50-54 år, der har taget HRT i 5 år, svarer det til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 2.000 brugere. Blandt kvinder i alderen 50-54 år, som ikke tager HRT, diagnosticeres ovariecancer hos ca. 2 ud af 2.000 kvinder i løbet af en periode på 5 år.

Risiko for venøs tromboembolisme

Hormonsubstitutionsbehandling er forbundet med en 1,3-3 gange øget relativ risiko for at udvikle venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten af en sådan hændelse er mere sandsynlig i løbet af det første år med hormonbehandling (se pkt. 4.4). Resultaterne af WHI-undersøgelserne er anført:

WHI-undersøgelser– yderligere risiko for VTE i løbet af 5 års anvendelse

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alders-**  **interval (år)** | **Forekomst pr. 1.000 kvinder i placebo-armen over 5 år** | **Risikoforhold og 95%CI** | **Yderligere tilfælde pr. 1.000 brugere af hormonsubstitutions-behandling** |
| Kun oralt østrogen3 | | | |
| 50‑59 | 7 | 1,2 (0,6‑2,4) | 1 (-3‑10) |
| Kombineret oralt østrogen-progesteron | | | |
| 50‑59 | 4 | 2,3 (1,2‑4,3) | 5 (1‑13) |

3 *Undersøgelse af kvinder uden livmoder*

Risiko for koronararteriesygdom

* Risikoen for koronararteriesygdom er let forhøjet hos brugere af hormonsubstitutionsbehandling med kombineret østrogen- progesteron i alderen over 60 år (se pkt. 4.4).

Risiko for iskæmisk slagtilfælde

* Anvendelse af behandling kun med østrogen og østrogen-progesteron er forbundet med en op til 1,5 gange øget relativ risiko for iskæmisk slagtilfælde. Risikoen for et hæmoragisk slagtilfælde er ikke forhøjet under brugen af hormonsubstitutionsbehandling.
* Denne relative risiko er ikke aldersafhængig eller afhængig af behandlingsvarigheden, men da risikoen ved *baseline* er stærkt aldersafhængig, vil den samlede risiko for slagtilfælde hos kvinder i hormonsubstitutionsbehandling øges med alderen, se pkt. 4.4.

Samlede WHI-undersøgelser– yderligere risiko for iskæmisk slagtilfælde\*4 i løbet af 5 års anvendelse

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Aldersinterval (år)** | **Forekomst**  **pr. 1.000 kvinder i**  **placeboarmen over 5 år** | **Risikoforhold og 95%CI** | **Yderligere tilfælde pr. 1.000**  **brugere af hormonsubstitutionsbehandling over 5 år** |
| 50‑59 | 8 | 1,3 (1,1‑1,6) | 3 (1‑5) |

4 *Der blev ikke skelnet mellem iskæmisk slagtilfælde og hæmoragisk slagtilfælde.*

Følgende yderligere bivirkninger er ligeledes rapporteret med østrogen og/eller progestagen-behandling: angioødem, anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner, glucoseintolerans, mental depression, humørsvingninger, irritabilitet, forværring af chorea, forværring af epilepsi, demens (se pkt. 4.4), forværring af astma, kolestatisk gulsot, øget forekomst af sygdom i galdeblæren, pancreatitis, forstørrede lever hæmangiomer, chloasma eller melasma, som kan vare ved, når lægemidlet seponeres; erythema multiforme, pludselig blødning, tab af hovedbundshår, artralgi, galaktorré, fibrocystiske brystforandringer, forstørrede uterine leiomyoma, ændret mængde af den cervikale sekretion, ændringer i cervikal ectropion, vaginal candidiasis, hypokalcæmi (eksisterende tilstand).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om bivirkninger efter akut indtagelse af høje doser østrogen-holdige lægemidler. Overdosering af østrogen kan forårsage kvalme og opkastning, brystspænding, svimmelhed, abdominalsmerter, døsighed/træthed og blødning hos kvinder. Behandling af overdosering består af seponering af Lenzetto og relevant symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation:.Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet. Østrogener. Naturlige og semisyntetiske østrogener, usammensatte; estradiol.

ATC-kode: G03CA03

Lenzetto virker ved at give systemisk østrogenerstatningsbehandling ved at frigive estradiol, som er det vigtigste ovarieudskilt østrogene hormon. Det aktive stof, syntetisk 17β-estradiol, er kemisk og biologisk identisk med human endogent estradiol. Det erstatter den manglende østrogenproduktion hos menopausale kvinder og lindrer menopausale symptomer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Når Lenzetto blev påført huden, var den gennemsnitlige tørretid 90 sekunder (median = 67 sekunder).

I en flerdosis-undersøgelse blev postmenopausale kvinder behandlet i 14 dage med en, to eller tre 90 mikroliters doser Lenzetto på indersiden af underarmen. Serumkoncentrationer af estradiol syntes at nå *steady state* efter 7‑8 dages applikation af Lenzetto.

Efter administration om morgenen forblev serumkoncentrationen relativt stabil og inden for det terapeutiske interval i den 24-timer periode efter administration og med maksimal plasmakoncentration mellem kl. 2 og kl. 6 om morgenen.

I et klinisk studie blev postmenopausale kvinder behandlet i 12 uger med en-, to- eller tre-90 mikroliters doser Lenzetto på indersiden af underarmen, og serumkoncentrationer af estradiol blev målt ved uge 4, 8 og 12. Eksponering for estradiol øgedes i takt med dosisstigning (henholdsvis en, to eller tre doser), men stigningen var lidt mindre end dosisproportionel.

Farmakokinetiske parametre for estradiol og estron for en-, to- eller tre- 90 mikroliters doser Lenzetto blev yderligere undersøgt i et klinisk studie og beskrives i tabel 2.

Tabel 2. Farmakokinetiske parametre på dag 14 (ikke justeret for *baseline*)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PK‑Parameter1** | **Antal daglige doser af Lenzetto** | | |
| **1 Dosis (N = 24)** | **2 Doser (N = 23)** | **3 Doser (N = 24)** |
| Estradiol (pg/ml) |  |  |  |
| Cmax  Cmin  Cavg | 31,2 10,3 17,8 | 46,1 16,4 28,2 | 48,4 18,9 29,5 |
| Estron (pg/ml) |  |  |  |
| Cmax  Cmin  Cavg | 47,1 29,0 35,5 | 58,4 39,0 48,7 | 67,4 44,1 54,8 |
| 1 Alle værdier er udtrykt som geometriske middelværdier. | | | |

Et andet farmakokinetisk studie undersøgte serumkoncentrationen af estradiol hos 20 postmenopausale kvinder, der blev behandlet i 18 dage med tre 90 mikroliters doser Lenzetto på indersiden af underarmen. I dette studie forårsagede anvendelse af solcreme en time inden påføring af Lenzetto ingen signifikant forskel i absorptionen af estradiol. Når der blev påført solcreme en time efter påføring af Lenzetto, sås en reduktion i absorption af estradiol på ca. 10% (se pkt. 4.4).

Studier viser, at sammenlignet med applikation på indersiden af underarmen, så er absorption af estradiol ensartet, når Lenzetto påføres huden på låret, men den er lavere efter påføring på huden på maven.

*Overførsel af estradiol under administration af Lenzetto*

I kliniske undersøgelser blev 20 postmenopausale kvinder, som blev behandlet med tre 90 mikroliters doser estradiol kutanspray (1,53 mg/spray) på indersiden af underarmen en gang daglig, undersøgt for overførselsrisiko ved at holde deres underarm mod indersiden af underarmen på en mand i 5 minutter en time efter behandling. I det kliniske studie blev der ikke observeret signifikant overførsel af estradiol. Oplysninger om overførsel inden for en time foreligger ikke (se pkt. 4.4).

*Forhøjet hudtemperatur*

Et biotilgængelighedsstudie undersøgte effekten af forhøjet rumtemperatur hos 24 raske postmenopausale kvinder med 2 spraydoser på underarmen. I dette studie forårsagede forhøjet temperatur på 35 °C i 4 timer lignende absorptionshastighed og –omfang med cirka 10 % forskelle sammenlignet med data indhentet ved rumtemperatur.

*Overvægt og fedme*

Et sammenligneligt enkeltdosis biotilgængelighedsstudie blev udført for at undersøge, hvorledes fedme påvirker absorptionen. Studiet blev udført for at sammenligne absorptionshastighed og -grad af estradiol 1,53 mg/dosis (90 mikroliter) hos overvægtige kvinder og kvinder med normal vægt under normale temperaturforhold efter påføring af to doser på underarmen. Baseret på punktestimater for ukonjugeret estradiol og ukonjugeret estron ved *baseline* er absorptionshastighed og -grad ca. 33‑38% og 15‑17% lavere, mens den mediane maksimale absorption er observeret 12-14 timer tidligere. For total estron korrigeret ved *baseline* er absorptionshastighed og -grad henholdsvis ca. 7% lavere og ca. 22% højere hos overvægtige postmenopausale kvinder. Tmax er forsinket med ca. 6 timer hos overvægtige kvinder for denne analyt.

Fordeling

Østrogener cirkulerer i blodet ved hovedsageligt at være bundet til kønshormonbindende globulin (SHBG) og albumin.

Biotransformation

Estradiol omdannes reversibelt til estron og begge kan omdannes til estriol, som er den fremtrædende metabolit i urin. Østrogener gennemgår også enterohepatisk recirkulation via konjugering som sulfat og glucuronid i leveren, konjugering i leveren, biliær sekretion af konjugater i tarmene og hydrolyse i tarmene efterfulgt af reabsorption. Hos postmenopausale kvinder findes en betydelig mængde af de cirkulerende østrogener som sulfatkonjugater, især estronsulfat, som fungerer som et cirkulerende reservoir til dannelsen af mere aktive østrogener.

Elimination

Estradiol, estron og estriol udskilles i urinen sammen med glucuronid og sulfatkonjugater. Serumkoncentrationer af estradiol, estron og estronsulfat vendte tilbage til *baseline*-niveauer mere end en uge efter seponering af behandlingen, når *steady-state* var nået.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Konventionelle undersøgelser af generel toksicitet viste ingen yderligere risici foruden de, der er beskrevet i produktresumeet. Længerevarende, løbende administration af naturlige og syntetiske østrogener i visse dyrearter øgede hyppigheden af carcinomer i brystet, uterus, cervix, vagina, testikler og lever (se pkt. 4.4).

Dyrestudier med estradiol eller estradiolvalerat har vist embryoletal virkning selv ved lave doser; misdannelse af urogenitalia og feminisering af hanfostre.

Formuleringen indeholder octisalat som et hjælpestof for at fremme hudpenetrering. Octisalat er i vid udstrækning blevet anvendt i kommercielle hudprodukter. På trods af mangel på formelle toksicitetsstudier er det usandsynligt, at octisalat udgør nogen speciel risiko for mennesker, da både octisalats akutte orale toksicitet og subkroniske toksicitet efter dermal eller oral administration er lav. Test af fototoksicitet og fotokontakt-allergi hos mennesker var negative. Derudover var tests for mutagenicitet, clastogenicitet, fotomutagenicitet og fotoclastogenicitet ved hjælp af bakterie- og vævkulturtests negative.

Baseret på udførte studier vedrørende hormonaktivitet og genotoksicitet og på grund af octisalats begrænsede dermale penetrering, den relativt lille dosis octisalat i lægemidlet (8,5%) og da der ikke foreligger indberettede bivirkninger fra den udbredte anvendelse i solcreme og kosmetik til mennesker er det er usandsynligt, at octisalat påvirker human reproduktion eller carcinogenicitet

Miljørisikovurdering

Miljørisikovurdering har vist, at det aktive stof estradiolhemihydrat kan have skadelig effekt på vandmiljøet, især fisk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Octisalat

Ethanol 96%

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Anvendes inden for 56 dage efter første anvendelse.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Indeholder ethanol, som er letantændelig. Må ikke opbevares i nærheden af varmekilder, åben ild eller andre antændingskilder.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Væsken fås i hætteglas af glas forsynet med en pumpe, der giver en afmålt dosis. Enheden er pakket ind i et plastikhylster med en konisk åbning, der styrer afstand, vinkel og påføringsområde for den afmålte spraydosis.

En beholder er fyldt med 6,5 ml kutanspray og er fremstillet til at kunne levere 56 sprays efter klargøring.

Pakningsstørrelser:

En plastikbeholder 6,5 ml (56 sprays)

Tre plastikbeholdere 3 x 6,5 ml (3 x 56 sprays)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Når beholderen har afgivet 56 sprays, skal den kasseres, også selvom der er lidt opløsning tilbage i den. Antallet af sprays bør markeres i tabellen på æsken.

Eftersom der vil være lægemiddelrester tilbage i den brugte beholder, må den ikke bortskaffes i skraldespanden. Tomme beholdere skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gedeon Richter Plc.

H-1103 Budapest

Gyömrői út 19-21.

Ungarn

**Repræsentant**

Gedeon Richter Nordics AB

Norra Stationsgatan 61

113 43 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

53385

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. august 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. november 2024