

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Lenzetto<sup>®</sup>, 1,53 mg/potisak, transdermalni sprej, rastvor

INN: estradiol

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jednim raspršivanjem se dostavlja 90 mikrolitara transdermalnog spreja, rastvora, koji sadrži 1,53 mg estradiola (što odgovara 1,58 mg estradiol-hemihidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Transdermalni sprej, rastvor.

Bistar rastvor, bezbojan do bledo žute boje.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Hormonska supstituciona terapija (HST) za terapiju simptoma nedostatka estrogena kod žena u postmenopauzi (kod žena kod kojih je proteklo najmanje 6 meseci od poslednje menstruacije ili hirurški indukovane menopauze, sa matericom ili bez nje).

Iskustvo u lečenju žena starijih od 65 godina je ograničeno.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Lenzetto se primenjuje jednom dnevno, kao monoterapija ili kontinuirano sekvencijalno lečenje (kada se kombinuje sa progestagenom).

Kao početna doza primenjuje se jedno raspršivanje (potisak) odmerne doze jedanput na dan, na suhu i zdravu kožu podlaktice. Doza se na osnovu kliničkog odgovora može povećati na dva raspršivanja (potiska) odmerne doze dnevno, primenjena na podlakticu. Povećanje doze treba da se zasniva na težini simptoma menopauze koje žena ima, a doza sme da se poveća tek nakon najmanje 4 nedelje kontinuiranog lečenja lekom Lenzetto. Maksimalna dnevna doza je 3 raspršivanja (potiska) odmerne doze (4,59 mg/dan) primenjena na podlakticu. Povećanje doze treba razmotriti sa lekarom. Pacijentkinje koje imaju poteškoća sa primenom propisane doze na odvojena područja jedne podlaktice koja se ne preklapaju, mogu takođe Lenzetto da primenjuju na područja druge podlaktice ili unutrašnje strane butine.

Za početak i nastavak lečenja simptoma postmenopauze treba koristiti najmanju efikasnu dozu, u što kraćem vremenskom periodu (videti takođe odeljak 4.4).

Ako se težina menopauzalnih simptoma koje žena ima ne ublaži nakon povećanja doze, pacientkinju bi trebalo vratiti na prethodno određenu dozu.

Pacijentkinje bi trebalo periodično ponovo pregledati, shodno kliničkom nalazu (npr. u 3-mesečnim do 6-mesečnim intervalima), kako bi se utvrdilo da li je lečenje i dalje neophodno (videti odeljak 4.4).

Kada se estrogen propisuje ženi u postmenopauzi koja ima matericu, uz njega treba uvesti i progestagen odobren kao dodatak lečenju estrogenom da bi se smanjio rizik od raka endometrijuma. Smeju se upotrebljavati samo progestageni koji su odobreni kao dodatak lečenju estrogenom.

#### Kod žena koje imaju matericu

Kod žena sa očuvanom matericom, potrebno je da se lek kombinuje sa progestagenom koji je odobren kao dodatak lečenju estrogenom u kontinuirano-sekvencijalnom režimu primene. Estrogen se primenjuje kontinuirano. Progestagen se dodaje sekvencijalno najmanje 12 do 14 dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Pacijentkinjama bez prethodnog iskustva sa ovakvim lečenjem, kao i pacijentkinjama koje prelaze sa primene druge HST (ciklične, sekvencijalne ili kombinovane kontinuirane) treba objasniti kako se lečenje započinje.

U periodu u kome se estrogen kombinuje sa progestagenom može doći do obustavnog krvarenja. Novi 28-dnevni ciklus lečenja se počinje bez pauze.

#### Kod žena koje nemaju matericu

Ne preporučuje se dodavanje progestagena kod žena koje nemaju matericu, osim ako im prethodno nije dijagnostikovana endometrioza.

Ako propusti dozu, pacijentkinja treba da preskoči propuštenu dozu i uzme sledeću u uobičajeno vreme. Zaboravljanje doze može da poveća verovatnoću pojave probojnog i tačkastog krvarenja.

#### Način primene

Prilikom raspršivanja, bočica mora da se drži uspravno i vertikalno. Pre nego što se novi aplikator upotrebi prvi put, potrebno je pripremiti raspršivač za primenu, što se postiže sa tri potiska u zatvarač.

Dnevna doza je jedan potisak odmerne doze primenjen na unutrašnju stranu podlaktice. Ukoliko su dva ili tri potiska propisani kao dnevna doza, treba ih primeniti na susedna područja (jedno pored drugog) površine 20 cm<sup>2</sup> koja se ne preklapaju, na unutrašnjoj strani ruke između lakta i ručnog zgloba. Nakon primene, potrebno je oko 2 minuta da se osuši. Mesto primene bi trebalo zaštititi odećom ukoliko bi neka druga osoba mogla da dođe u kontakt sa tim područjem kože nakon što se sprej osuši. Mesto primene se ne sme prati narednih 60 minuta. Ne sme da se dopusti da druga osoba dodirne mesto primene 60 minuta nakon primene.

Ne sme se dopustiti da deca dođu u dodir sa delom ruke na koji je lek Lenzetto nanet. Ako dete dođe u dodir sa ovim delom ruke, koža deteta se mora oprati sapunom i vodom što je pre moguće.

Ne sme se dopustiti da kućni ljubimci ližu ili dodiruju deo ruke na koji je lek Lenzetto nanet. Mali kućni ljubimci mogu da budu naročito osetljivi na estrogen iz leka Lenzetto. Treba se obratiti veterinaru ako kućni ljubimac pokazuje znake povećanja mlečnih žlezda/bradavica i/ili oticanje vulve ili bilo koji drugi znak bolesti.

Ispitivanja pokazuju da je resorpcija estradiola uporediva kada se Lenzetto primeni na kožu butine, dok je nakon nanošenja na kožu abdomena manja.

#### *Povišena temperatura kože*

Ispitivan je uticaj povišene spoljašnje temperature na lek Lenzetto, ali nije uočena klinički značajna razlika u stepenu resorpcije leka. Ipak, Lenzetto se mora oprezno koristiti u ekstremnim temperaturnim uslovima, kao što su sunčanje ili korišćenje saune.

#### *Nanošenje sredstva za zaštitu od sunca*

Kada se sredstvo za zaštitu od sunca nanese oko jedan sat nakon nanošenja leka Lenzetto, resorpcija estradiola se može smanjiti za 10%. Ako žene nanose sredstvo za zaštitu od sunca 1 sat nakon primene leka Lenzetto, to može smanjiti količinu leka Lenzetto koju će koža resorbovati.

### *Žene sa prekomernom telesnom masom i gojazne žene*

Postoje ograničeni podaci koji ukazuju da brzina i stepen resorpcije leka Lenzetto mogu biti smanjeni kod žena sa prekomernom telesnom masom i kod gojaznih žena. U toku lečenja može biti potrebno prilagođavanje doze leka Lenzetto. Promenu doze treba razmotriti sa lekarom.

### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne indikacije za primenu leka Lenzetto kod dece.

## **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Postojeći, prethodni ili suspektan karcinom dojke.
- Postojeći ili suspektni estrogen-zavisni maligni tumori, npr. karcinom endometrijuma.
- Nedijagnostikovano genitalno krvarenje.
- Nelečena hiperplazija endometrijuma.
- Prethodna ili postojeća venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija).
- Poznati trombofilijski poremećaji (npr. nedostatak proteina C, proteina S ili antitrombina; videti odeljak 4.4).
- Aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina pectoris, infarkt miokarda).
- Akutno oboljenje jetre ili istorija bolesti jetre, sve dok se vrednosti funkcije jetre ne vrate na normalne.
- Porfirija.

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

U lečenju simptoma postmenopauze, hormonska supstituciona terapija (HST) sme da se uvede samo zbog simptoma koji negativno utiču na kvalitet života. U svim slučajevima je potrebno najmanje jednom godišnje uraditi pažljivu procenu koristi i rizika, a upotreba HST sme da se nastavlja samo dok korist prevazilazi rizik.

Dokazi o rizicima povezanim sa primenom HST u lečenju prevremene menopauze su ograničeni. Zbog niskog nivoa apsolutnog rizika kod mladih žena, ipak se može smatrati, da bi odnos koristi i rizika mogao biti povoljniji kod ovih žena nego kod starijih.

### *Lekarski pregledi/kontrole*

Pre početka ili ponovnog uvođenja HST, potrebno je uzeti kompletnu ličnu i porodičnu anamnezu. Fizikalni pregled (uključujući pregled karlice i dojki) treba da se uradi vodeći se anamnezom, kao i kontraindikacijama i posebnim upozorenjima za upotrebu. Za vreme lečenja se preporučuju periodični kontrolni pregledi, a njihovu učestalost i prirodu treba prilagoditi svakoj ženi ponaosob. Žene treba posavetovati koje promene na dojkama treba da prijave svom lekaru ili medicinskoj sestri (videti deo *Karcinom dojke* u nastavku). Preglede, koji uključuju odgovarajuće radiološke preglede, npr. mamografiju, treba obavljati u skladu sa trenutno prihvaćenom praksom praćenja pacijentkinja, i prilagoditi ih kliničkim potrebama svake žene.

### *Stanja koja zahtevaju nadzor*

Ako je trenutno prisutno bilo koje od sledećih stanja, ili se prethodno javilo i/ili ako se pogoršalo za vreme trudnoće ili prethodne hormonske terapije, pacijentkinja se mora pažljivo pratiti. Treba uzeti u obzir da se ova stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati za vreme lečenja lekom Lenzetto, a posebno:

- Lejomiom (miom materice) ili endometrioza
- Faktori rizika za tromboembolijske poremećaje (videti u nastavku)
- Faktori rizika za estrogen zavisne tumore, npr. karcinom dojke kod krvnih srodnika prvog kolena
- Hipertenzija
- Poremećaji jetre (npr. adenom jetre)
- Dijabetes melitus sa ili bez komplikacija na krvnim sudovima
- Holesterolitijaza
- Migrena ili (teška) glavobolja

- Sistemski eritemski lupus
- Hiperplazija endometrijuma u anamnezi (videti u nastavku)
- Epilepsija
- Astma
- Otokleroza

*Razlozi zbog kojih treba odmah prekinuti terapiju:*

Terapija mora da se prekine u slučaju da se otkrije postojanje kontraindikacije, a takođe i u sledećim situacijama:

- Žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- Značajno povišene vrednosti krvnog pritiska
- Nova pojava glavobolje migrenoznog tipa
- Trudnoća

*Hiperplazija i karcinom endometrijuma*

Kada se estrogene primenjuju kao monoterapija tokom dužih perioda, kod žena sa očuvanom matericom postoji povećan rizik od hiperplazije i karcinoma endometrijuma. Prijavljeno povećanje rizika od karcinoma endometrijuma kod žena koje primenjuju samo estrogene varira, tako da je od 2 do 12 puta veće nego kod žena koje ih ne primenjuju, u zavisnosti od dužine trajanja lečenja i doze estrogena (videti odeljak 4.8). Nakon prekida lečenja, rizik može ostati povećan još najmanje 10 godina.

Dodatna ciklična primena progestagena u toku najmanje 12 dana u mesecu/28-dnevnom ciklusu ili kontinuirana kombinovana estrogensko-progestagenska terapija kod žena koje nisu bile podvrgnute histerektomiji, smanjuje rizik udružen sa primenom HST koja sadrži samo estrogen.

Za Lenzetto, bezbednost dodatno primenjenih progestagena po endometrijum nije ispitivana.

Tokom prvih nekoliko meseci lečenja može da dođe do pojave probojnog i tačkastog krvarenja. Ako se probojno ili tačkasto krvarenje pojavi nakon što terapija već neko vreme traje ili ako se nastavi nakon prekida lečenja, treba istražiti njegov uzrok, što može uključivati biopsiju endometrijuma, kako bi se isključile maligne bolesti endometrijuma.

Neoponirana stimulacija estrogenom može da dovede do premalignih ili malignih promena u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga, kod žena kojima je urađena histerektomija zbog endometrioze, treba razmotriti dodavanje progestagena supstitucionoj terapiji estrogenom, ukoliko se zna da kod njih postoji rezidualna endometriozna.

*Karcinom dojke*

Sveukupni dokazi ukazuju na povećan rizik od karcinoma dojke kod žena koje uzimaju kombinovanu estrogensko-progestagensku HST, a potencijalno i kod žena koje primenjuju samo estrogensku HST, što zavisi od dužine trajanja HST.

*Kombinovana estrogensko-progestagenska terapija*

Randomizovana, placebo kontrolisana studija (*Women's Health Initiative Study (WHI)*) kao i epidemiološke studije dosledne su u utvrđivanju povećanog rizika od karcinoma dojke kod žena koje primenjuju kombinovanu estrogensko-progestagensku HST, što se uočava nakon približno 3 godine (videti odeljak 4.8).

*Terapija samo estrogenom*

WHI studijom nije utvrđen povećani rizik od karcinoma dojke kod žena koje su bile podvrgnute histerektomiji, a primenjuju samo estrogensku HST. Opservacione studije su uglavnom izveštavale o malom povećanju rizika od karcinoma dojke, i to znatno nižem od rizika utvrđenog pri terapiji kombinacijom estrogena i progestagena (videti odeljak 4.8).

Povećanje rizika uočava se nakon nekoliko godina primene, ali se vraća na početni nivo za nekoliko (najviše pet) godina nakon prekida lečenja.

HST, a naročito terapija kombinacijom estrogena i progestagena, povećava gustinu prikazanog tkiva na mamografskim snimcima, što može nepovoljno uticati na radiološko otkrivanje karcinoma dojke.

#### *Karcinom jajnika*

Karcinom jajnika je mnogo ređi od karcinoma dojke.

Epidemiološki podaci iz velikih meta analiza ukazuju na blago povećan rizik kod žena koje uzimaju samo estrogensku ili kombinovanu estrogensko-progestagensku HST, koji se uočava unutar 5 godina primene, a smanjuje se vremenom, nakon prestanka uzimanja.

Neka druga ispitivanja, uključujući WHI studiju, navode na zaključak da bi primena kombinovane HST mogla da bude udružena sa sličnim ili nešto manjim rizikom (videti odeljak 4.8).

#### *Venska tromboembolija*

- HST se povezuje sa 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava jednog takvog događaja je verovatnija u prvoj godini upotrebe HST nego kasnije (videti odeljak 4.8).
- Pacijentkinje sa prethodnom VTE ili dijagnostikovanim trombofilijama, imaju povećan rizik od VTE, a primena HST bi mogla dodatno povećati taj rizik. HST je stoga kontraindikovana kod ovih pacijentkinja (videti odeljak 4.3).
- Opšte prepoznati faktori rizika za VTE uključuju: primenu estrogena, starije životno doba, veći hirurški zahvat, produženu imobilizaciju, gojaznost (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), trudnoću/postpartalni period, sistemski eritemski lupus (SLE) i karcinom. Nema konzensusa o mogućoj ulozi varikoznih vena u razvoju VTE.
- Kao i kod svih drugih pacijenata u postoperativnom periodu, potrebno je razmotriti sprovođenje profilaktičkih mera za sprečavanje VTE nakon hirurškog zahvata. Ako će nakon elektivnog hirurškog zahvata uslediti produžena imobilizacija, preporučuje se privremena obustava HST 4-6 nedelja pre zahvata. Lečenje se ne sme ponovo započeti sve dok žena ne bude potpuno pokretna.
- Ženama koje u ličnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog kolena koji u anamnezi ima trombozu u mlađem životnom dobu, može se predložiti skrining nakon pažljivog savetovanja o njegovim ograničenjima (skriningom se može identifikovati samo jedan deo trombofilijских poremećaja). HST je kontraindikovana ako se utvrdi trombofilijски poremećaj koji se razlikuje od tromboze dijagnostikovane kod člana porodice, ili ako je poremećaj „težak“ (npr. nedostatak antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja).
- Kod žena koje hronično uzimaju antikoagulantnu terapiju, potrebno je pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika od upotrebe HST.
- Ako nakon početka terapije dođe do razvoja VTE, primenu leka treba obustaviti. Pacijentkinje treba uputiti da se obrate svom lekaru čim primete moguće simptome tromboembolije (npr. bolno oticanje noge, iznenadni bol u grudnom košu, dispneu).

#### *Bolest koronarnih arterija (engl. coronary artery disease, CAD)*

U randomizovanim, kontrolisanim kliničkim ispitivanjima nije dokazana zaštita od infarkta miokarda kod žena sa postojećom bolešću koronarnih arterija ili bez nje, koje su dobijale kombinovanu estrogensko-progestagensku ili samo estrogensku HST.

- *Kombinovana estrogensko-progestagenska terapija*

Relativni rizik od bolesti koronarnih arterija blago je povećan za vreme upotrebe kombinovane estrogensko-progestagenske HST. Budući da početni apsolutni rizik za oboljenje koronarnih arterija veoma zavisi od godina starosti, broj dodatnih slučajeva bolesti koronarnih arterija zbog primene kombinovane terapije estrogenom i progestagenom kod zdravih žena blizu menopauze je veoma mali, ali će se povećati sa godinama starosti.

- *Terapija samo estrogenom*

Podaci iz randomizovanih, kontrolisanih ispitivanja nisu ukazali na povećan rizik od bolesti koronarnih arterija kod žena podvrgnutih histerektomiji, a koje su primenjivale terapiju samo estrogenom.

### *Ishemijski moždani udar*

Kombinovana estrogensko-progestagenska i samo estrogenska terapija povezane su sa do 1,5 puta povećanim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne menja sa starosnom dobi, niti sa vremenom od ulaska u menopauzu. Međutim, budući da početni rizik od moždanog udara u velikoj meri zavisi od starosne dobi, sveukupni rizik od moždanog udara kod žena koje uzimaju HST će se povećavati sa godinama starosti (videti odeljak 4.8).

### *Poremećaji vida*

Kod žena koje su primale estrogene, prijavljena je tromboza krvnih sudova retine. Upotreba leka se mora obustaviti sve dok se ne izvrši pregled, ukoliko dođe do iznenadnog delimičnog ili potpunog gubitka vida ili iznenadne pojave proptoze, diplopije ili migrene. Ako se pregledom otkrije edem papile ili vaskularne lezije retine, primena estrogena se mora trajno prekinuti.

### *Ostala stanja*

Estrogeni mogu prouzrokovati zadržavanje tečnosti, pa je stoga potrebno pažljivo pratiti pacijentkinje sa poremećajem srčane ili bubrežne funkcije.

Žene sa već postojećom hipertrigliceridemijom treba pažljivo pratiti za vreme supstitucione terapije estrogenom ili hormonske supstitucione terapije, budući da su tokom terapije estrogenom kod ovog stanja prijavljeni retki slučajevi velikog povećanja vrednosti triglicerida u plazmi, koje je dovodilo do pankreatitisa.

Estrogeni povećavaju koncentraciju globulina koji vezuje hormone štitaste žlezde (engl. *thyroid binding globulin*, TBG), što dovodi do povećanja ukupne vrednosti hormona štitaste žlezde u cirkulaciji, što je izmereno jodom vezanim za proteine (engl. *protein-bound iodine*, PBI), koncentracije T4 (mereno hromatografijom u koloni ili radioimunološkim testom) ili koncentracije T3 (mereno radioimunološkim testom). Smanjeno je vezivanje T3 za smolu, što odražava povišene vrednosti TBG-a. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromenjene. Mogu biti povišene koncentracije drugih vezujućih proteina u serumu, npr. globulina koji vezuje kortikosteroide (engl. *corticoid binding globulin*, CBG) što dovodi do povećanja koncentracije kortikosteroida ili globulina koji vezuje polne hormone (engl. *sex-hormone-binding globulin*, SHBG), što dovodi do povećanja koncentracije cirkulišućih polnih steroida. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona ostaju nepromenjene. Koncentracije ostalih proteina u plazmi mogu biti povišene (angiotenzinogena/supstrata za renin, alfa-I-antitripsina i ceruloplazmina).

Primena HST ne poboljšava kognitivne funkcije. Postoje određeni dokazi povećanog rizika za nastanak demencije kod žena koje su počele da primenjuju kontinuiranu kombinovanu HST ili samo estrogensku HST nakon 65. godine starosti.

### *Lekovi na bazi alkohola su zapaljivi*

Izbegavati vatru, plamen i pušenje dok se sprej ne osuši.

### *Nanošenje sredstva za zaštitu od sunca*

Kada se sredstvo za zaštitu od sunca nanese približno jedan sat nakon nanošenja leka Lenzetto, resorpcija estradiola može da se smanji za 10%. Kada se sredstvo za zaštitu od sunca nanese približno jedan sat pre nanošenja leka Lenzetto, nije uočen nikakav uticaj na resorpciju (videti odeljak 5.2).

### *Povišena temperatura kože*

Ispitivan je uticaj povišene spoljašnje temperature i uočena je razlika u resorpciji leka Lenzetto od približno 10%. Ne očekuje se da će ovaj efekat imati klinički značaj za svakodnevnu primenu leka Lenzetto (videti odeljak 5.2). Ipak, Lenzetto se mora oprezno primenjivati u ekstremnim temperaturnim uslovima, kao što su sunčanje ili korišćenje saune.

### Pedijatrijska populacija

U postmarketinškom praćenju, prijavljeni su rast (pupljenje) dojki i pojava masa u dojkama devojčica u prepubertetu, preuranjen pubertet i ginekomastija, i pojava masa u grudima kod dečaka u prepubertetu,

nakon nenamerne sekundarne (indirektne) izloženosti leku Lenzetto. U većini slučajeva se stanje vratilo u normalu nakon prestanka izlaganja leku Lenzetto.

Pacijentkinja mora da upozori lekara ako postoji mogućnost nenamerne, sekundarne izloženosti leku Lenzetto. Lekar mora da identifikuje uzrok abnormalnog seksualnog razvoja kod deteta. Ukoliko se utvrdi da su neočekivan razvoj dojki ili promene u dojkama posledica nenamernog izlaganja leku Lenzetto, lekar mora da posavetuje ženu o pravilnoj upotrebi i rukovanju lekom Lenzetto u blizini dece. Žene moraju da pokriju odočom mesto primene leka Lenzetto ako neka druga osoba (a posebno dete) može da dođe u dodir sa mestom primene. Ukoliko se ne mogu zadovoljiti uslovi za bezbednu primenu, potrebno je razmotriti prekid primene leka Lenzetto.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Metabolizam estrogena može da se poveća istovremenom primenom supstanci za koje je poznato da indukuju enzime koji metabolišu lekove, naročito enzime citohrom P450, kao što su antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivni lekovi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Nasuprot tome, ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, pokazuju svojstva induktora kada se primenjuju istovremeno sa steroidnim hormonima. (Tradicionalni) biljni lekovi koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*) mogu indukovati metabolizam estrogena (i progestagena).

Pri transdermalnoj primeni, izbegava se efekat prvog prolaza kroz jetru, pa bi induktori enzima mogli da imaju manji uticaj na transdermalno primenjenu estrogensku (i progestagensku) HST u odnosu na hormone primenjene oralno.

Klinički, povećan metabolizam estrogena i progestagena može da dovede do smanjenog dejstva leka i promena u obrascu krvarenja iz materice.

Ispitivanja interakcija za lek Lenzetto nisu sprovedena.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Primena leka Lenzetto nije indikovana u trudnoći. Ako dođe do trudnoće za vreme lečenja lekom Lenzetto, njegova primena se mora odmah obustaviti.

Rezultati najvećeg broja epidemioloških studija sa relevantnim podacima o fetusima koji su nepažnjom bili izloženi estrogenima, ukazuju na to da nema teratogenih niti fetotoksičnih efekata.

##### Dojenje

Primena leka Lenzetto nije indikovana za vreme dojenja.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

U randomizovanom, placebo kontrolisanom ispitivanju leka Lenzetto sprovedenom na 454 žene, u trajanju od 12 nedelja, 80-90% žena koje su randomizacijom određene da primaju aktivni lek, primalo je terapiju najmanje 70 dana, a 75-85% žena određenih da primaju placebo, primalo je terapiju najmanje 70 dana.

Najčešća neželjena dejstva su bila osetljivost i bol u dojkama, koji su prijavljeni kod 26 (5,7%) ispitanica, i glavobolja, koja je prijavljena kod 11 (2,4%) ispitanica lečenih lekom Lenzetto.

Metroragija i mučnina, koje su takođe poznata neželjena dejstva povezana sa terapijom estrogenom, prijavljene su kod 8 (1,8%), odnosno 5 (1,1%) ispitanica. Učestalost ovih neželjenih dejstava nije pokazala

jasnu vezu između doze i odgovora.

Neželjena dejstva, koja su prijavljena sa učestalošću manjom od 10% u toku ovog ispitivanja, navedena su u Tabeli 1.

Neželjena dejstva su navedena prema klasi sistema organa i učestalosti, u skladu sa MedDRA konvencijom: često ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $<1/1000$ ).

**Tabela 1: Prijavljena neželjena dejstva**

<b>Klasa Sistema Organa (MedDRA 12.0)</b>	<b>Često (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt;1/10</math>)</b>	<b>Povremeno (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt;1/100</math>)</b>	<b>Retko (<math>\geq 1/10000</math> do <math>&lt;1/1000</math>)</b>
Poremećaji imunskog sistema		Reakcije preosetljivosti	
Psihijatrijski poremećaji		Depresivno raspoloženje, Insomnija	Anksioznost Smanjen libido Povećan libido
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica	Migrena
Poremećaji uha i labirinta		Vertigo	
Poremećaji oka		Poremećaji vida	Nepodnošenje kontaktnih sočiva
Kardiološki poremećaji		Palpitacije	
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija	
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol, Mučnina	Dijareja, Dispepsija	Nadutost, Povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, Pruritus	Nodozni eritem, Urtikarija, Iritacija kože	Hirzutizam, Akne
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mialgija	Mišićni grčevi
Poremećaji Reproaktivnog sistema i dojki	Krvarenje iz materice/vagine, uključujući tačkasto krvarenje, Metroragija	Bol u dojkama, Osetljivost dojki, Promena boje kože na dojkama, Iscedak iz dojki, Polip na cerviksu, Hiperplazija endometrijuma, Cista na jajniku	Dismenoreja, Vaginalna hemoragija, Sindrom sličan predmenstrualnom, Uvećanje dojki
Infekcije i infestacije		Vaginalna infekcija	
Ispitivanja	Povećanje telesne mase, Smanjenje telesne mase	Povišene vrednosti gamaglutamiltransferaze, Povišene vrednosti holesterola u krvi	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Edem, Bol u aksili	Umor



Sledeća neželjena dejstva su dodatno prijavljena tokom postmarketinškog praćenja leka:

**Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

- Alopecija
- Hloazma
- Promena boje kože

**Rizik od karcinoma dojke**

- Kod žena koje upotrebljavaju kombinovanu terapiju estrogenom i progestagenom duže od 5 godina, prijavljen je do 2 puta veći rizik od dijagnoze karcinoma dojke.
- Svako povećanje rizika kod žena koje uzimaju terapiju koja sadrži samo estrogen, značajno je niže nego povećanje koje se uočava kod žena koje primenjuju kombinacije estrogena i progestagena.
- Stepen rizika zavisi od dužine primene leka (videti odeljak 4.4).
- Rezultati najvećeg randomizovanog, placebom kontrolisanog ispitivanja (*WHI studija*) i najveće epidemiološke studije (*Million Women Study, MWS*) prikazani su u nastavku.

**Ispitivanje *Million Women Study (MWS)*: procenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primene**

Raspon godina starosti	Broj dodatnih slučajeva na 1000 žena koje nikada nisu primenjivale HST u toku perioda od 5 godina* <sup>1</sup>	Odnos rizika ( <i>Risk ratio</i> ) i 95% CI <sup>#</sup>	Broj dodatnih slučajeva na 1000 žena koje primenjuju HST u toku 5 godina (95% CI)
<b>Samo estrogenska HST</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Kombinovana estrogensko-progestagenska HST</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* <sup>1</sup> Preuzete osnovne incidence u razvijenim zemljama.			
* <sup>#</sup> Sveukupni odnos rizika. Odnos rizika nije konstantan, već će se povećavati sa dužinom terapije.			
Napomena: Budući da se osnovna incidenca raka dojke razlikuje između zemalja EU, broj dodatnih slučajeva raka dojke takođe će se menjati proporcionalno tome.			

**WHI studije u SAD-u - dodatni rizik za nastanak karcinoma dojke nakon 5 godina primene**

Raspon godina starosti	Incidenca na 1000 žena u placebo grupi u toku perioda od 5 godina	Odnos rizika ( <i>Risk ratio</i> ) i 95% CI	Broj dodatnih slučajeva na 1000 žena koje primenjuju HST u toku 5 godina (95% CI)
<b>Samo konjugovani ekvini (konjski) estrogen (KEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* <sup>2</sup>
<b>KEE+ medroksiprogesteronacetat (MPA)-estrogen i progestagen<sup>‡</sup></b>			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* <sup>2</sup> WHI studija na ženama kojima je odstranjen uterus, koje nije pokazalo povećan rizik od raka dojke.			
* <sup>‡</sup> Kada je analiza bila ograničena na žene koje pre ispitivanja nisu primenjivale HST, nije bio uočen povećan rizik tokom prvih 5 godina lečenja; nakon 5 godina rizik je bio veći nego kod žena koje nisu primenjivale HST.			

**Rizik od karcinoma endometrijuma**

Žene u postmenopauzi koje imaju matericu

Rizik od raka endometrijuma iznosi približno 5 na svakih 1000 žena koje imaju matericu i koje ne primenjuju HST.

Kod žena koje imaju matericu, primena isključivo estrogenske HST se ne preporučuje jer ona povećava rizik za nastanak karcinoma endometrijuma (videti odeljak 4.4).

U zavisnosti od dužine trajanja terapije i primenjene doze estrogena, povećanje rizika od raka endometrijuma u epidemiološkim ispitivanjima je variralo između 5 i 55 dodatnih dijagnostikovanih slučajeva na svakih 1000 žena, starosti između 50 i 65 godina.

Dodavanje progestagena terapiji koja sadrži samo estrogen u toku najmanje 12 dana po ciklusu može da spreči ovaj povećani rizik. U istraživanju *Million Women Study* primena kombinovane (sekvencijalne ili kontinuirane) HST tokom pet godina, nije povećalo rizik od raka endometrijuma (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### **Karcinom jajnika**

Upotreba samo estrogenske ili kombinovane estrogensko-progestagenske HST povezana je sa blago povećanim rizikom od dijagnostikovanja karcinoma jajnika (videti odeljak 4.4).

U jednoj meta analizi 52 epidemiološka istraživanja prijavljen je povećan rizik od karcinoma jajnika kod žena koje trenutno primenjuju HST u poređenju sa ženama koje nikad nisu primenjivale HST (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Kod žena starosti između 50 i 54 godine, a koje su 5 godina uzimale HST, ovo dovodi do oko 1 dodatnog slučaja na 2000 žena koje primenjuju HST. Kod žena starosti između 50 i 54 godine, a koje ne uzimaju HST, kod oko 2 na 2000 žena će biti dijagnostikovani karcinom jajnika u toku perioda od 5 godina.

### **Rizik od venske tromboembolije**

HST je povezana sa 1,3 do 3 puta većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava ovih događaja je verovatnija u prvoj godini primene hormonske terapije (HT) (videti odeljak 4.4). Rezultati WHI istraživanja su prikazani u nastavku:

#### **Istraživanje WHI u SAD-u: dodatni rizik od VTE tokom 5 godina primene**

<b>Raspon godina starosti</b>	<b>Incidenca na 1000 žena u placebo grupi u toku perioda od 5 godina</b>	<b>Odnos rizika (<i>Risk ratio</i>) i 95 % CI</b>	<b>Broj dodatnih slučajeva na 1000 žena koje primenjuju HST</b>
<b>Samo estrogenska HST, oralno<sup>3</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Kombinovana estrogensko-progestagenska HST, oralno</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

<sup>3</sup> *Istraživanje kod žena koje nemaju matericu*

### **Rizik od bolesti koronarnih arterija**

- Rizik od bolesti koronarnih arterija je blago povećan kod žena koje primenjuju kombinovanu estrogensko-progestagensku HST starijih od 60 godina (videti odeljak 4.4).

### **Rizik od ishemijskog moždanog udara**

- Upotreba samo estrogena ili kombinovane terapije estrogenom i progestagenom povezani su sa do 1,5 puta povećanim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan za vreme upotrebe HST.
- Ovaj relativni rizik ne zavisi od godina starosti niti od trajanja terapije, ali, budući da početni rizik u velikoj meri zavisi od starosti, ukupan rizik od moždanog udara kod žena koje primenjuju HST će se povećavati sa godinama starosti (videti odeljak 4.4).

## Objedinjena *WHI* istraživanja: Dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara<sup>4</sup> tokom 5 godina primene

Raspon godina starosti	Incidenca na 1000 žena u placebo grupi u toku perioda od 5 godina	Odnos rizika ( <i>Risk ratio</i> ) i 95 % CI	Broj dodatnih slučajeva na 1000 žena koje primenjuju HST
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

<sup>4</sup> Nije pravljena razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Za vreme terapije estrogenom i/ili progestinima prijavljene su takođe i sledeće dodatne neželjene reakcije: angioedem, anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije, intolerancija glukoze, depresija, poremećaji raspoloženja, razdražljivost, pogoršanje horeje, pogoršanje epilepsije, demencija (videti odeljak 4.4), pogoršanje astme, holestatska žutica, povećana incidenca bolesti žučne kese, pankreatitis, uvećanje hemangioma jetre, hloazma ili melazma, koje mogu trajati i nakon prestanka uzimanja leka; multiformni eritem, hemoragijski osip, gubitak kose, artralgijske, galaktoreja, fibrocistične promene na dojčkama, povećanje veličine lejomiona uterusa, promena u količini cervikalne sekrecije, promene cervikalnog ektropiona, vaginalna kandidijaza, hipokalcemija (prethodno nastala).

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Nisu prijavljene posledice akutne ingestije velikih doza lekova koji sadrže estrogen. Predoziranje estrogenom može da izazove mučninu i povraćanje, osetljivost dojki, vrtoglavicu, abdominalni bol, pospanost ili umor, a kod žena može da dođe do obustavnog krvarenja. Terapija predoziranja se sastoji od prekida uzimanja leka Lenzetto uz sprovođenje odgovarajućeg simptomatskog lečenja.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; Estrogeni; Prirodni i polusintetski estrogeni, monokomponentni

**ATC šifra:** G03CA03

Lenzetto omogućava sistemsku supstitucionu terapiju estrogenom oslobađanjem estradiola, glavnog estrogenog hormona koga luče jajnici. Aktivna supstanca, sintetski 17β-estradiol, hemijski i biološki je identičan endogenom humanom estradiolu. On nadoknađuje gubitak stvaranja estrogena kod žena u menopauzi i ublažava simptome menopauze.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Kada se Lenzetto nanese na kožu, prosečno vreme sušenja iznosi 90 sekundi (medijana = 67 sekundi). U ispitivanju sa višestrukim dozama, žene u postmenopauzi su lečene 14 dana primenom jednog, dva ili tri raspršivanja (potiska) leka Lenzetto od 90 mikrolitara na unutrašnji deo podlaktice. Izgleda da su koncentracije estradiola u serumu dostizale stanje ravnoteže nakon 7-8 dana primene leka Lenzetto.

Nakon primene ujutru, koncentracije leka u krvi ostajale su relativno stabilne i unutar terapijske širine tokom 24 sata nakon primene, a maksimalne koncentracije su dostignute između 2 i 6 sati ujutro.

U jednom kliničkom ispitivanju žene u postmenopauzi su lečene 12 nedelja primenom jednog, dva ili tri raspršivanja (potiska) leka Lenzetto od 90 mikrolitara na unutrašnji deo podlaktice, a koncentracije estradiola u krvi su merene u 4., 8. i 12. nedelji. Izloženost estradiolu se povećavala sa povećanjem doze (jedno, dva, odnosno tri raspršivanja), ali je to povećanje bilo nešto manje od onog proporcionalnog dozi.

Farmakokinetički parametri estradiola i estrona iz jednog, dva, odnosno tri raspršivanja leka Lenzetto od 90 mikrolitara su dodatno ispitivani u jednom kliničkom ispitivanju i prikazani su u Tabeli 2.

**Tabela 2: Farmakokinetički parametri na 14. dan (nekorigovani za početnu vrednost)**

Farmakokinetički parametar <sup>1</sup>	Broj potisaka leka Lenzetto na dan		
	1 potisak (broj ispitanica N = 24)	2 potiska (broj ispitanica N = 23)	3 potiska (broj ispitanica N = 24)
Estradiol (pg/mL)			
C <sub>max</sub>	31,2	46,1	48,4
C <sub>min</sub>	10,3	16,4	18,9
C <sub>prosečno</sub>	17,8	28,2	29,5
Estron (pg/mL)			
C <sub>max</sub>	47,1	58,4	67,4
C <sub>min</sub>	29,0	39,0	44,1
C <sub>prosečno</sub>	35,5	48,7	54,8

<sup>1</sup>Sve vrednosti su izražene kao srednje geometrijske vrednosti.

U drugoj farmakokinetičkoj studiji ispitivane su serumske koncentracije estradiola kod 20 žena u postmenopauzi koje su 18 dana bile lečene primenom tri raspršivanja leka Lenzetto od 90 mikrolitara na unutrašnji deo podlaktice. U ovom ispitivanju, nanošenje sredstva za zaštitu od sunca jedan sat pre primene leka Lenzetto nije dovelo do značajne razlike u resorpciji estradiola. Kada je sredstvo za zaštitu od sunca naneto jedan sat nakon primene leka Lenzetto, resorpcija estradiola se smanjila za približno 10% (videti odeljak 4.4).

Ispitivanja ukazuju da je resorpcija estradiola uporediva kada se Lenzetto nanese na kožu butine, ali manja nego nakon nanošenja na kožu abdomena.

### *Prenošenje estradiola za vreme primene leka Lenzetto*

U jednom kliničkom ispitivanju, 20 žena u postmenopauzi je lečeno primenom tri raspršivanja (potiska) transdermalnog spreja estradiola od 90 mikrolitara (1,53 mg/potisak) na unutrašnji deo podlaktice jedanput na dan, da bi se procenio rizik od prenošenja leka, tako što se jedan sat nakon nanošenja leka ženina podlaktica na 5 minuta prislanjala na unutrašnji deo podlaktice osobe muškog pola. Za vreme tog kliničkog ispitivanja nije uočen značajan prenos estradiola. Nema dostupnih informacija o prenosu unutar jednog sata nakon primene (videti odeljak 4.4).

### *Povišena temperatura kože*

Komparativna studija bioraspoloživosti ispitala je efekat povišene temperature okoline kod 24 zdrave žene u postmenopauzi, kojima su primenjivana dva raspršivanja (potiska) leka na podlakticu. U ovom ispitivanju, izlaganje povišenoj temperaturi okoline od 35 °C u toku 4 sata dovelo je do slične brzine i stepena resorpcije, sa razlikom od približno 10% u poređenju sa podacima dobijenim na sobnoj temperaturi.

### *Žene sa prekomernom telesnom masom i gojazne žene*

Da bi se procenio uticaj gojaznosti na resorpciju, urađena je komparativna studija bioraspoloživosti sa jednokratnom dozom. Studija je sprovedena kako bi se uporedila brzina i stepen resorpcije estradiola u dozi od 1,53 mg/potisk (90 mikrolitara) kod gojaznih žena i žena sa normalnom telesnom masom, pod normalnim temperaturnim uslovima, nakon primene dva raspršivanja (potiska) na podlakticu. Na osnovu predviđenih vrednosti za nekonjugovani estradiol i nekonjugovani estron, korigovanih prema početnim vrednostima, stepen resorpcije je bio približno 33-38% manji, a brzina resorpcije 15-17% niža, dok je medijana maksimalne resorpcije uočena 12-14 sati ranije. Kod gojaznih žena u postmenopauzi, stepen resorpcije ukupnog estrona korigovanog prema početnoj vrednosti je bio približno 7% manji, dok se brzina resorpcije povećala za približno 22%.  $T_{max}$  za estron je bilo odloženo za približno 6 sati kod gojaznih žena u postmenopauzi.

### Distribucija

Estrogeni u cirkulaciji su u najvećoj meri vezani za globulin koji vezuje polne hormone (SHBG) i albumin.

### Metabolizam

Estradiol se reverzibilno konvertuje u estron, a oba mogu da se konvertuju u estriol, koji je glavni metabolit u urinu. Estrogeni takođe podležu enterohepatičkoj recirkulaciji putem sulfatne i glukuronidne konjugacije u jetri, izlučivanja konjugata kroz žuč u creva, i hidrolize u tankom crevu, nakon koje sledi reapsorpcija. Kod žena u postmenopauzi, značajan udeo estrogena u cirkulaciji nalazi se u obliku sulfatnih konjugata, a naročito estron sulfata, koji služi kao cirkulišući rezervoar za stvaranje aktivnijih estrogena.

### Eliminacija

Estradiol, estron i estriol se izlučuju urinom zajedno sa glukuronidnim i sulfatnim konjugatima. Nakon što je postignuto stanje ravnoteže, serumske koncentracije estradiola, estrona i estron-sulfata su se vratile na početne vrednosti posle više od nedelju dana nakon prekida lečenja.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Konvencionalna ispitivanja opštih podataka o toksičnosti nisu otkrila dodatne rizike, pored onih koji su već opisani u *Sažetku karakteristika leka*. Dugoročna kontinuirana primena prirodnih i sintetskih estrogena kod određenih životinjskih vrsta povećava učestalost karcinoma dojke, materice, cerviksa, vagine, testisa i jetre (videti odeljak 4.4).

Ispitivanja na životinjama sa estradiolom ili estradiolvaleratom pokazala su letalna dejstva na embrion čak i pri relativno niskim dozama, kao i malformacije urogenitalnog sistema i feminizaciju fetusa muškog pola.

Oktisalata je uključen u formulaciju kao pomoćna supstanca koja pospešuje penetraciju kroz kožu. Oktisalata je već godinama u širokoj primeni u komercijalnim preparatima za kožu. Iako nema mnogo formalnih ispitivanja toksičnosti, malo je verovatno da će oktisalata predstavljati bilo kakav poseban rizik za ljude, jer pokazuje nisku akutnu toksičnost nakon oralne primene, kao i nisku subhroničnu toksičnost nakon primene na kožu ili oralnog puta primene. Rezultati ispitivanja fototoksičnosti i fotokontaktne alergije kod muškaraca bili su negativni. Štaviše, negativni su bili i rezultati testiranja mutagenosti, klastogenosti, fotomutagenosti i fotoklastogenosti, rađeni na bakterijskim i tkivnim kulturama.

Na osnovu urađenih ispitivanja hormonske aktivnosti i genotoksičnosti, a uzimajući u obzir ograničenu penetraciju oktisalata kroz kožu, relativno malu dozu oktisalata u leku (8,5%) i činjenicu da nije bilo prijava bilo kakvih efekata široke upotrebe oktisalata u sredstvima za zaštitu od sunca i kozmetičkim preparatima, malo je verovatno da će oktisalata uticati na reprodukciju kod ljudi ili imati karcinogeno dejstvo.

Istraživanja procene rizika po životnu sredinu su pokazala da aktivna supstanca estradiol-hemihidrat može da predstavlja rizik po vodenu životnu sredinu, naročito za ribe.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Oktisalat  
Etanol 96%

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.  
Upotrebiti u roku od 56 dana nakon prvog korišćenja.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C.  
Ne čuvati u frižideru.  
Ne zamrzavati.  
Lek sadrži etanol, koji je zapaljiv. Čuvati daleko od grejnih tela i otvorenog plamena.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Rastvor je pakovan u bočicu od tamnog stakla (10 mL) (staklo tip I) koja je zatvorena ugrađenom sprej pumpom za doziranje (90 mikrolitara) i belim aktuatorom.  
Ovo pakovanje je smešteno u plastično kućište sa konusnim, zvonastim otvorom koji služi za kontrolu udaljenosti, ugla i područja raspršivanja merne doze leka, sa dugmetom za raspršivanje i zaštitnim poklopcem preko otvora za raspršivanje.

Zaštitni poklopac ima jastuče sa unutrašnje strane.

Svako pakovanje sadrži jedan kontejner od 8,1 mL rastvora, transdermalnog spreja i dizajnirano je tako da obezbeđuje 56 potisaka nakon pripreme.

#### Veličine pakovanja:

Jedan kontejner od 8,1 mL (56 potisaka) u kutiji.  
Tri kontejnera od 8,1 mL (3 x 56 potisaka) u kutiji.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Budući da u ispražnjemim kontejnerima može zaostati mala količina leka, oni ne smeju da se odlažu u kućni otpad. Prazne kontejnere treba vratiti u apoteku radi uništavanja.

Ovaj lek može da predstavlja rizik po životnu sredinu (videti odeljak 5.3).

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT  
Vladimira Popovića 6, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Lenzetto, transdermalni sprej, rastvor, 1 x 8,1 mL*  
Broj dozvole: 515-01-02545-16-001

*Lenzetto, transdermalni sprej, rastvor, 3 x 8,1 mL*  
Broj dozvole: 515-01-02546-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Lenzetto, transdermalni sprej, rastvor, 1 x 8,1 mL*  
Datum prve dozvole: 08.06.2017.

*Lenzetto, transdermalni sprej, rastvor, 3 x 8,1 mL*  
Datum prve dozvole: 08.06.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2017.