

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Lisvy[®], 60 mikrograma/24 h + 13 mikrograma/24 h, transdermalni flaster
INN: gestoden, etinilestradiol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan transdermalni flaster površine 11 cm² sadrži 2,10 mg gestodena i 550 mikrograma etinilestradiola.

Jedan transdermalni flaster oslobađa 60 mikrograma gestodena tokom 24 sata i 13 mikrograma etinilestradiola (jednako oralnoj dozi od 20 mikrograma) tokom 24 sata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster.

Tanak transdermalni flaster tipa matriksa koji se sastoji od pet slojeva.

Flaster okruglog oblika, providan, prečnika približno 3,75 cm i površine 11 cm². Na svojoj lepljivoj strani, flaster je prekriven dvodelnim, sjajnim, providnim zaštitnim slojem, oblika kvadrata.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hormonska kontracepcija za žene.

Lisvy je namenjen ženama u reproduktivnom periodu. Bezbednost i efikasnost su ustanovljene kod žena od 18 do 45 godina starosti.

Prilikom donošenja odluke o propisivanju leka Lisvy treba uzeti u obzir postojeće faktore rizika kod svake žene ponaosob, naročito faktore rizika za vensku tromboemboliju (VTE), kao i razlike u riziku od VTE pri primeni leka Lisvy u poređenju sa drugim kombinovanim hormonskim kontraceptivima (KHK) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Lek se može primenjivati samo pod nadzorom lekara specijaliste ginekologije i akušerstva.

Doziranje

Lisvy se upotrebljava u ciklusu od 28 dana (4 nedelje):

Tri nedelje zaredom (21 dan), jednom nedeljno se primenjuje jedan nov flaster, a upotrebljeni se uklanja. U četvrtoj nedelji, flaster se ne primenjuje. Očekuje se da tokom ovog perioda počne obustavno krvarenje. Jednu nedelju nakon što je poslednji flaster uklonjen, primenom novog flastera započinje se novi ciklus od 4 nedelje (istog dana u nedelji kao i ranije, „Dan za menjanje flastera”), bez obzira da li i dalje traje krvarenje, ili je prestalo. U slučaju da ne dođe do uobičajenog obustavnog krvarenja, videti „Smanjena kontrola ciklusa” u odeljku 4.4. Za precizan raspored postavljanja/uklanjanja flastera, videti „Dan za menjanje flastera”, u odeljku „Kako se koristi Lisvy”.

Kada se Lisvy primenjuje prvi put

- Kad nije bilo prethodne upotrebe hormonskog kontraceptiva (u prethodnom mesecu)

Flaster treba da se primeni prvog dana ženinog prirodnog ciklusa (tj. prvog dana njenog menstrualnog krvarenja). Započinjanje u periodu od 2. do 5. dana je dozvoljeno, ali je za vreme prvog ciklusa potrebno koristiti barijernu metodu kontracepcije tokom 7 dana nošenja prvog flastera.

- Kod prelaska sa kombinovanog hormonskog kontraceptiva (kombinovani oralni kontraceptiv (KOK), vaginalni prsten ili drugi transdermalni flaster)

Poželjno je da se flaster primeni prvog dana posle dana uzimanja poslednje tablete koja sadrži hormone KOK, ali najkasnije na dan posle uobičajenog perioda bez tableta ili tableta KOK koje ne sadrže hormone.

Kad se prelazi sa vaginalnog prstena ili drugog transdermalnog flastera, poželjno bi bilo da žena primeni flaster na dan uklanjanja poslednjeg prstena ili poslednjeg flastera iz pakovanja za ciklus, ali najkasnije na dan kad bi trebala da bude sledeća primena.

- Kod prelaska sa *metode koja sarži samo progestagene* (tablete koje sadrže samo progestagen (*engl. progestogen-only pill, POP*), injekcije, implanti) ili intrauterinih sistema koji oslobađaju progestagen (*engl. intra uterine system, IUS*)

Žena može preći sa tableta koje sadrže samo progestagen bilo kog dana (sa implanta ili IUS-a na dan njihovog uklanjanja; a sa injekcija na dan kada je planirana sledeća injekcija). U svim ovim slučajevima, trebalo bi savetovati ženu da dodatno koristi barijerne metode kontracepcije tokom 7 dana nošenja prvog flastera.

- Posle namernog prekida trudnoće u prvom trimestru

Može se početi neposredno posle intervencije. U tom slučaju se ne moraju koristiti dodatne metode kontracepcije.

- Posle porođaja ili prekida trudnoće u drugom trimestru

Žene bi trebalo savetovati da počnu sa primenom flastera u periodu od 21. do 28. dana posle porođaja ili prekida trudnoće u drugom trimestru. Ukoliko se počne kasnije, ženu treba savetovati da tokom 7 dana nošenja prvog flastera dodatno koristi barijerne metode. Međutim, ukoliko je već imala seksualne odnose, onda pre početka upotrebe leka Lisvy treba isključiti trudnoću ili sačekati naredno menstrualno krvarenje.

Za primenu kod dojilja, videti odeljak 4.6.

Kako se koristi Lisvy

Lisvy se upotrebljava u ciklusu od 28 dana (4 nedelje) (1 flaster nedeljno u toku 3 nedelje, nakon čega sledi 7-dnevni interval bez flastera). Nosi se samo jedan flaster u isto vreme. Svaki sledeći ciklus počinje odmah posle intervala bez flastera iz prethodnog ciklusa, bez obzira da li je uobičajeno obustavno krvarenje prestalo ili još traje.

- Dan za menjanje flastera

Svaki novi flaster bi trebalo da se stavi istog dana u nedelji. Taj dan se označava kao „Dan za menjanje flastera”. Na primer, ako je prvi flaster stavljen u nedelju, svi sledeći flasteri treba da se stavljaju nedeljom. Nosi se samo jedan flaster u isto vreme.

1. flaster	Dan 1: postavljanje 1. flastera (za žene koje prvi put primenjuju Lisvy, pogledajte „Kada se Lisvy primenjuje prvi put”)
2. flaster	Dan 8: uklanjanje 1. flastera i odmah postavljanje 2. flastera
3. flaster	Dan 15: uklanjanje 2. flastera i odmah postavljanje 3. flastera
Bez flastera	Dan 22: uklanjanje 3. flastera (bez flastera od 22. do 28. dana)

Uklanjanje flastera se vrši istog dana u nedelji („Dan za menjanje flastera”). Menjanje flastera se može obaviti u bilo koje vreme na „Dan za menjanje flastera”. Sledeći ciklusi se započinju na taj isti „Dan za menjanje flastera”, nakon 7-dnevnog intervala bez flastera (22-28. dan).

- Dani bez flastera

Flaster se ne nosi od 22. dana (posle uklanjanja 3. flastera) sve do 28. dana („Četvrta nedelja”).

Ni pod kojim okolnostima interval bez flastera između ciklusa ne sme da bude duži od 7 dana.

Ukoliko je interval bez flastera bio duži od sedam dana, MOŽE SE DESITI DA ŽENA NIJE ZAŠTIĆENA OD TRUDNOĆE. Mora se početi sa novim ciklusom primene novog flastera čim žena primeti da je propušten početak novog ciklusa, a narednih sedam dana mora se koristiti dodatna metoda kontracepcije, kao što su kondomi, spermicidi ili dijafragma. Kao i sa KOK, rizik od ovulacije raste sa svakim danom premašivanja preporučenog perioda bez leka.

Ukoliko dođe do odnosa za vreme takvog jednog produženog intervala bez flastera, potrebno je razmotriti mogućnost trudnoće.

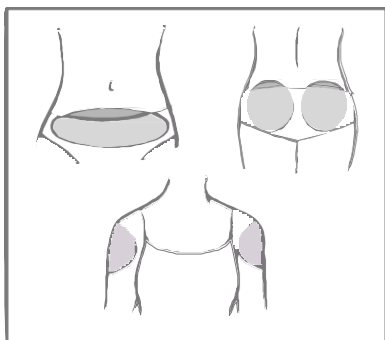
Videti takode „Postupak kod odlepljenih, propuštenih ili nezamenjenih flastera”.

Način primene

Transdermalna upotreba.

Gde staviti flaster

Flaster treba da se stavlja samo na neko od sledećih mesta primene (videti sliku ispod): abdomen, glutealni predeo, spoljašnji deo nadlaktice.



Potrebno je izbegavati područja gde se flaster može skinuti usled trenja (npr. pojas na odeći).

Flaster treba stavljati na čistu, suhu, neoštećenu, zdravu i po mogućnosti, kožu bez dlaka.

Lisvy ne treba stavljati na kožu koja je masna, crvena, iritirana, ima posekotine ili je na drugi način oštećena. Flasteri se ne smeju lepiti na grudi.

Da bi se sprečio štetan uticaj na adhezivna svojstva Lisvy flastera, ne treba stavljati šminku, kreme, losione, pudere ili druge proizvode za lokalnu primenu na područja kože gde je Lisvy već ili tek treba da bude stavljen.

Mesta primene treba menjati. To se može uraditi korišćenjem različitih područja istog mesta za primenu.

Na primer, žena može menjati levu i desnu stranu abdomena, ili levu i desnu stranu glutealnog predela ili nadlakticu.

Žena takođe može menjati različita mesta za primenu svake nedelje (na primer, jedne nedelje spoljašnji deo nadlaktice, sledeće nedelje abdomen).

Žena treba da proverava flaster vizuelno svakog dana kako bi se osigurala kontinuirana ispravna adhezija.

Molimo da obratite pažnju

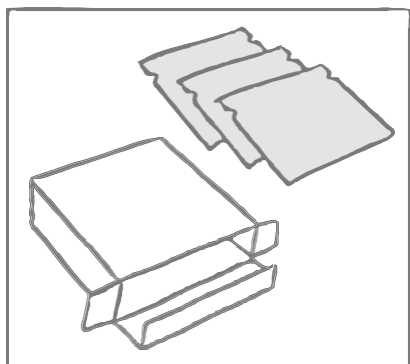
- Nosi se samo jedan flaster u isto vreme.
- Ako je flaster stavljen kako treba, žena se može kupati ili tuširati kao i obično.
- Providni flaster je zaštićen od UV/sunčevih zraka, tako da se može izložiti sunčevoj svetlosti i nije potrebno da ostane pokriven odećom.

U slučaju iritacije kože

Ukoliko upotreba flastera kao posledicu ima neprijatnu iritaciju na mestu gde je flaster, flaster treba ukloniti i staviti novi flaster na drugo mesto. Taj drugi flaster se koristi do sledećeg „Dana za menjanje flastera” po rasporedu.

Kako pripremiti flaster za primenu

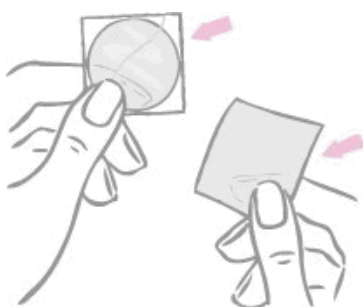
Lisvy se nalazi u kutiji koja sadrži: knjižicu i 3, 9 ili 18 zapečaćenih kesica, od kojih svaka sadrži po jedan Lisvy transdermalni flaster.



Flaster je okrugao i providan:

Na svojoj lepljivoj strani, flaster je prekriven dvodelnim, providnim, sjajnim zaštitnim materijalom, oblika kvadrata. Ovaj materijal štiti lepljivu stranu koja sadrži aktivne komponente flastera. On takođe obezbeđuje održavanje lepljivosti površine do primene.

Sa suprotne strane, flaster je prekriven mlečno belim prekrivnim slojem oblika kvadrata, koji sprečava da se flaster zaglavi u kesici.



Okrugli providni flaster plus dvodelni, providni, sjajni zaštitni materijal, oblika kvadrata

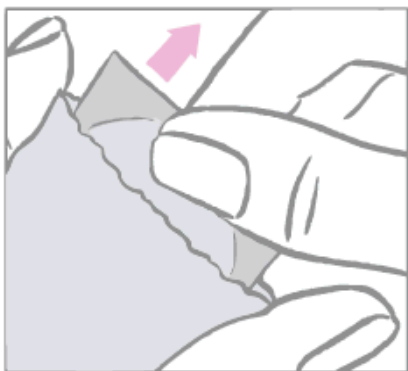
Mlečno beli prekrivni sloj oblika kvadrata

Potrebno je da žena prstima pocepa kesicu duž gornje strane. Urezi će pomoći u usmeravanju linije cepanja.

Ne smeju se koristiti makaze, niti seći, oštetiti ili izmeniti flaster na bilo koji način, zato što to može umanjiti kontraceptivno dejstvo.

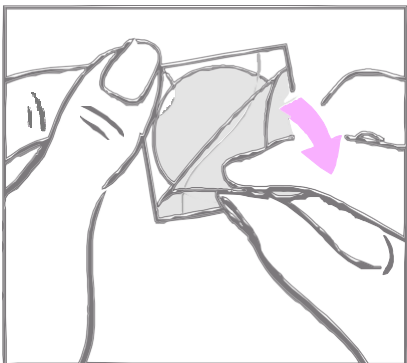


Okrugli flaster za kontracepciju je smešten između dvodelnog, providnog, sjajnog zaštitnog materijala oblika kvadrata i mlečno belog prekrivnog sloja oblika kvadrata. Važno je da se flaster izvadi iz kesice zajedno sa providnim zaštitnim materijalom i sa mlečno belim prekrivnim listom. Kesicu ne treba baciti. Ona treba da se čuva za odlaganje flastera posle upotrebe.



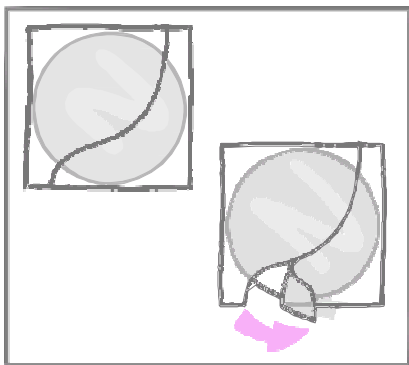
Flaster se postavlja odmah nakon otvaranja, na sledeći način:

Prvo se skida jednodelni mlečno beli prekrivni list pravougaonog oblika, sa gornje strane flastera.



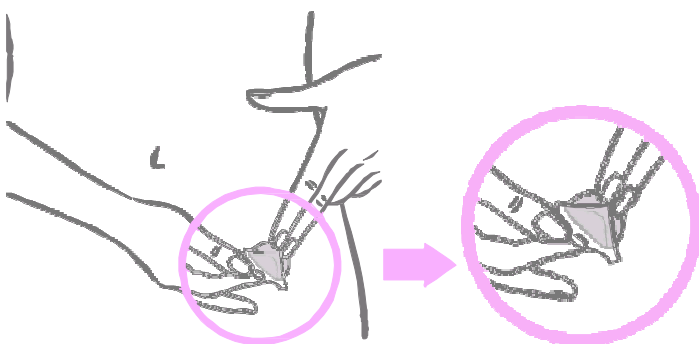
Posle skidanja sa flastera, ovaj deo, koji služi da spreči zaglavljivanje flastera u kesici, treba da se baci.

Zatim, žena treba da skine polovinu dvodelnog, providnog, sjajnog zaštitnog materijala, oblika kvadrata, koji pokriva donju (lepljivu) stranu okruglog, providnog flastera (lepljiva strana sadrži aktivne supstance). Treba izbegavati dodirivanje lepljive površine flastera, kako bi se održala lepljivost.

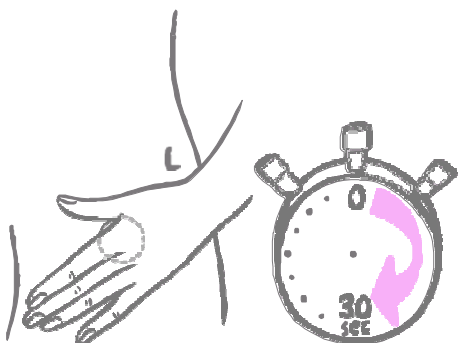


Držeći flaster za ivicu koja je još uvek pokrivena drugom polovinom zaštitnog materijala, flaster treba namestiti na deo kože gde će se nositi.

Dok se polovina flastera nežno lepi na mesto primene, treba skidati drugu polovinu zaštitnog materijala.



Žena tad treba da dlanom svoje ruke čvrsto pritisne flaster tokom 30 sekundi i treba da se uveri da ivice dobro prijanjaju.



Napomena: Kesicu ne treba baciti, pošto će biti potrebna za odlaganje flastera posle upotrebe.

Odlaganje flastera

Videti odeljak 6.6.

Postupak kod odlepljenih, propuštenih ili nezamenjenih flastera

Postupak kod odstupanja od ispravne primene flastera zasniva se na sledećem pravilu:

Neophodno je najmanje 7 uzastopnih dana sa ispravno postavljenim flasterom da bi se adekvatno suprimirala osovina hipotalamus-hipofiza-jajnici, kao osnova za efikasnu kontracepciju.

- Ako je flaster delimično ili potpuno odlepljen:

manje od jednog dana (do 24 sata)

Žena treba da pokuša da ga ponovo zalepi na isto mesto ili da ga odmah zameni novim flasterom. Nije potrebna dodatna kontracepcija. „Dan za menjanje flastera” ostaje isti.

više od jednog dana (24 sata ili više), ili ako žena nije sigurna koliko dugo je flaster bio odlepljen:

MOŽE SE DESITI DA ŽENA NIJE ZAŠTIĆENA OD TRUDNOĆE. Ona treba da prekine trenutni ciklus kontracepcije i odmah počne novi ciklus primenom novog flastera. Sada će biti novi „Dan 1.” i novi „Dan za menjanje flastera”. U toku prve nedelje novog ciklusa, mora se koristiti dodatna kontracepcija, kao što su kondomi, spermicidi ili dijafragma.

Flaster se ne sme ponovo stavljati ako više nije lepljiv, ako se zalepio sam za sebe ili za drugu površinu, ako se drugi material zalepio za njega, ili ako se prethodno olabavio ili spao. Ako flaster ne može ponovo da se stavi, potrebno je odmah staviti nov flaster. Ne smeju se upotrebljavati dodatni adhezivi ili zavoji za držanje Lisvy flastera na mestu.

- Ukoliko je žena zaboravila da promeni svoj flaster

na početku bilo kog ciklusa primene (Prva nedelja /dan 1.):

MOŽE SE DESITI DA ŽENA NIJE ZAŠTIĆENA OD TRUDNOĆE. Ona treba da stavi prvi flaster svog novog ciklusa čim se seti. Sada će biti novi „Dan za menjanje flastera” i novi „Dan 1.”. U toku prve nedelje novog ciklusa, mora se koristiti dodatna kontracepcija, kao što su kondomi, spermicidi ili dijafragma.

u sredini ciklusa primene flastera (Druga nedelja /Dan 8. ili Treća nedelja/ Dan 15):

- *jedan ili dva dana (do 48 sati)*
odmah treba da stavi novi flaster. Sledeći flaster treba da se stavi na uobičajeni „Dan za menjanje flastera”. Nije potrebna dodatna kontracepcija.
- *više od dva dana (48 sati i više)*
MOŽE SE DESITI DA ŽENA NIJE ZAŠTIĆENA OD TRUDNOĆE. Ona treba da prekine trenutni ciklus kontracepcije i odmah počne novi ciklus od 4 nedelje stavljanjem novog flastera. Sada će biti novi „Dan za menjanje flastera” i novi „Dan 1.”. Mora se koristiti dodatna kontracepcija u toku jedne nedelje.

na kraju bilo kog ciklusa primene flastera (Četvrta nedelja /Dan 22.):

Ako žena zaboravi da ukloni flaster 22. dana, treba da ga skinе čim se seti (najkasnije do 28. dana). Onda sledeći ciklus mora da se počne sa novim flasterom (na dan posle 28. dana - na uobičajeni „Dan za menjanje flastera”), nikako kasnije. Nije potrebna dodatna kontracepcija.

- Posledice odlepljivanja, propuštanja ili nezamenjivanja flastera i mere koje treba preduzeti:

Posledice odlepljivanja, propuštanja ili nezamenjivanja flastera i mere koje treba preduzeti:

Odlepljeni flasteri ^a	Vremenski okvir	Posledice po pouzdanost kontracepcije ^a	Mere koje treba preduzeti ^a
Flaster odlepljen	< 24 sata	Obezbeđena efikasnost kontracepcije	- Odmah primeniti novi flaster - Nije potrebna dodatna kontracepcija - „Dan za menjanje flastera” ostaje nepromenjen

	> 24 sata	Ugrožena efikasnost kontracepcije	- Odmah početi novi ciklus od 4 nedelje primenom novog flastera - Narednih 7 dana koristiti dodatnu kontracepciju^b - Zabeležiti novi „Dan za menjanje flastera”
--	-----------	-----------------------------------	--

Flasteri nisu zamenjeni na vreme ^a	Vremenski okvir	Posledice po pouzdanost kontracepcije ^a	Mere koje treba preduzeti ^a
1. flaster (1. nedelja, dan 1.) nije primenjen na vreme	Interval bez flastera ^d > 7 dana	Ugrožena efikasnost kontracepcije	- Odmah početi novi ciklus od 4 nedelje primenom novog flastera - Narednih 7 dana koristiti dodatnu kontracepciju^b - Zabeležiti novi „Dan za menjanje flastera”
1. ili 2. flaster (1./2. ili 2./3. nedelja) nije zamenjen na vreme	< 48 sati	Obezbeđena efikasnost kontracepcije	- Odmah primeniti novi flaster - Nije potrebna dodatna kontracepcija - „Dan za menjanje flastera” ostaje nepromenjen
	> 48 sati	Ugrožena efikasnost kontracepcije	- Odmah početi novi ciklus od 4 nedelje primenom novog flastera - Narednih 7 dana koristiti dodatnu kontracepciju^b - Zabeležiti novi „Dan za menjanje flastera”
3. flaster (3./4. nedelja) nije uklonjen na vreme		Obezbeđena efikasnost kontracepcije ^c	- Ukloniti flaster - Početi novi ciklus od 4 nedelje na uobičajeni „Dan za menjanje flastera”
^a Odnosi se na svaki ciklus. ^b Dodatna kontracepcija je bilo koja dodatna nehormonska metoda kontracepcije sa izuzetkom metode kalendara (plodnih dana) i metode merenja telesne temperature. ^c Pod uslovom da je 3. flaster bio zamenjen novim najkasnije 1. dana novog ciklusa korišćenja flastera. ^d Vreme od uklanjanja poslednjeg flastera iz prethodnog ciklusa.			

Da bi se obezbedilo da žena ne ostane bez flastera, recept za sledeće pakovanje treba da se izda na vreme tj. pre upotrebe poslednjeg flastera u pakovanju.

Podešavanje „Dana za menjanje flastera”

Ukoliko žena želi da promeni svoj „Dan za menjanje flastera”, potrebno je da završi ciklus koji je u toku uklanjanjem trećeg flastera na tačan dan. Za vreme nedelje bez flastera, ona može izabrati raniji „Dan za menjanje flastera” stavljanjem novog flastera na željeni dan. Ni u kom slučaju ne sme da bude više od 7 uzastopnih dana bez flastera.

Posebne populacije

Pol

Lek Lisvy je indikovano samo za žene.

Starije žene

Nije primenljivo. Lek Lisvy nije indikovano nakon menopauze.

Indeks telesne mase

Podaci o efikasnosti kontracepcije kod žena sa Indeksom telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Primena leka Lisvy nije ispitivana kod žena sa oštećenjem funkcije bubrega. Ne očekuje se povećanje rizika kod žena sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Primena leka Lisvy nije ispitivana kod žena sa oštećenjem funkcije jetre. Primena leka Lisvy je kontraindikovana kod žena koje imaju ili su imale teško oboljenje jetre, sve dok se vrednosti funkcije jetre ne vrate na normalne. Videti takođe odeljak 4.3.

Etničke razlike

Proučavana je farmakokinetika etinilestradiola u kombinaciji sa drugim progestinom kod žena bele rase, kineskih i japanskih žena i nije otkrivena nijedna klinički značajna razlika. Farmakokinetika leka Lisvy nije bila posebno proučavana kod žena različite etničke pripadnosti. Nije poznat nijedan polimorfni enzim koji u velikoj meri doprinosi metabolizmu gestodena. Dostupni podaci za bele, crne i latinoameričke žene ne pokazuju bilo koju značajnu razliku u farmakokinetici leka Lisvy između različitih rasa/etničke pripadnosti. Dostupni su veoma ograničeni podaci za Azijatkinje.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod adolescentkinja mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Primena leka Lisvy nije relevantna kod devojčica i adolescentkinja pre menarhe.

4.3. Kontraindikacije

Kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) se ne smeju primenjivati u sledećim navedenim stanjima. U slučaju da se bilo koje od navedenih stanja pojavi po prvi put tokom upotrebe leka Lisvy, flaster mora odmah da se ukloni.

- Prisutna venska tromboembolija ili rizik od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija - postojeća VTE (na antikoagulantnoj terapiji) ili VTE u anamnezi (npr. tromboza dubokih vena [DVT] ili plućna embolija [PE])
 - Poznata nasledna ili stečena predispozicija za vensku tromboemboliju, kao što su rezistencija na aktivirani protein C (uključujući Faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
 - Velika hirurška intervencija sa produženom imobilizacijom (videti odeljak 4.4)
 - Visok rizik od venske tromboembolije usled prisustva više faktora rizika (videti odeljak 4.4).
- Prisutna arterijska tromboembolija ili rizik od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija - postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris)
 - Cerebrovaskularna bolest - postojeći moždani udar, moždani udar u anamnezi ili prodromalno stanje (npr. tranzitorni ishemijski atak, TIA)
 - Poznata nasledna ili stečena predispozicija za arterijsku tromboemboliju, kao što su hiperhomocisteinemija i prisustvo antifosfolipidnih antitela (antikardiolipinska antitela, lupusni antikoagulansi)
 - Migrena sa fokalnim neurološkim simptomima u anamnezi
 - Visok rizik od arterijske tromboembolije usled prisustva više faktora rizika (videti odeljak 4.4) ili postojanja jednog ozbiljnog faktora rizika kao što je:
 - dijabetes melitus sa vaskularnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija
- Prisustvo teškog oboljenja jetre ili teško oboljenje jetre u anamnezi, sve dok se vrednosti funkcije jetre ne vrate na normalne
- Prisustvo tumora jetre ili tumori jetre (benigni ili maligni) u anamnezi

- Poznate ili sumnja na maligne promene uzrokovane polnim steroidnim hormonima (npr. polnih organa ili dojki)
- Nedijagnostikovano vaginalno krvarenje
- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

Ukoliko je prisutno bilo koje od dole navedenih stanja ili faktora rizika, potrebno je prodiskutovati sa ženom da li je Lisvy odgovarajući za nju. U slučaju pogoršanja ili prve pojave bilo kog od navedenih stanja ili faktora rizika, ženu treba posavetovati da se obrati svom lekaru, koji će doneti odluku da li treba prekinuti primenu leka Lisvy.

- Poremećaji cirkulacije

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Upotreba bilo kog kombinovanog hormonskog kontraceptiva (KHK) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na nekorišćenje KHK. **Lekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su sa najnižim rizikom od VTE. Još uvek se ne zna koliki je rizik leka Lisvy u poređenju sa ovim lekovima sa nižim rizikom. Odluku o primeni nekog drugog leka umesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od razvoja VTE, treba doneti tek nakon razgovora sa ženom, kako bi bilo sigurno da ona razume rizik od VTE povezan sa uzimanjem KHK, kako njeni trenutni faktori rizika utiču na ovaj rizik i da je rizik od VTE najveći tokom prve godine primene leka. Takođe, postoje neki dokazi da je rizik povećan kada se primena KHK ponovo započne nakon pauze od 4 nedelje ili duže.**

Kod približno 2 žene od njih 10000 koje ne primenjuju KHK i nisu trudne razvije se VTE tokom perioda od godinu dana. Međutim, kod pojedinih žena taj rizik može biti daleko veći, u zavisnosti od njihovih postojećih faktora rizika (videti u nastavku).

Procenjuje se¹ da od 10000 žena koje uzimaju KOK koji sadrži gestoden, kod 9 do 12 žena će doći do razvoja VTE tokom godinu dana, u poređenju sa oko 6² žena koje primenjuju KHK koji sadrži levonorgestrel.

U oba slučaja, broj slučajeva VTE koji se javlja godišnje, manji je od broja koji se očekuje kod žena tokom trudnoće ili postpartalnog perioda.

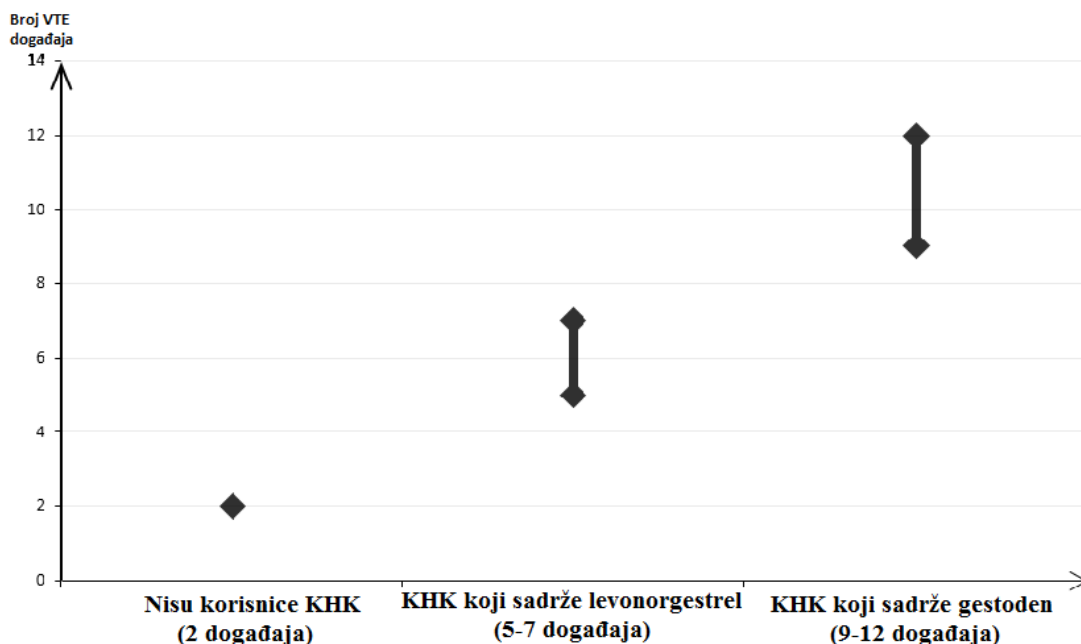
Još uvek nije poznato koliki je rizik od VTE kod leka Lisvy u poređenju sa rizikom KHK koji sadrže niske doze levonorgestrela i KOK koji sadrže gestoden.

VTE može da ima smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

Broj VTE događaja na 10000 žena u toku godinu dana

¹ Navedene učestalosti su procenjene iz ukupnih podataka dobijenih iz epidemioloških studija, koristeći relativni rizik za različite lekove u poređenju sa KHK koji sadrže levonorgestrel

² Srednja vrednost raspona od 5-7 na 10000 žena-godina, na osnovu relativnog rizika kod uzimanja KHK koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6



Veoma retko je kod korisnica KHK zabeležena pojava tromboze u drugim krvnim sudovima, npr. hepatičnim, mezenteričkim, renalnim ili retinalnim venama i arterijama.

Faktori rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija kod korisnica KHK može da bude značajno povećan kod žena sa dodatnim faktorima rizika, posebno ako je prisutan veći broj faktora rizika (videti tabelu).

Lek Lisvy je kontraindikovano ako žena ima veći broj faktora rizika, zbog kojih ima visok rizik od venske tromboze (videti odeljak 4.3). Ako žena ima više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u tom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je odnos koristi i rizika negativan, KHK se ne sme propisati (videti odeljak 4.3).

Tabela: Faktori rizika za VTE

Faktor rizika	Komentar
Gojaznost (indeks telesne mase (engl. <i>body mass index</i> , BMI) veći od 30 kg/m ²)	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa telesne mase. Posebno je važno razmotriti da li su prisutni i drugi faktori rizika.
Dugotrajna imobilizacija, velika hirurška intervencija, bilo kakva hirurška intervencija nogu ili karlice, neurohirurška intervencija ili velika trauma.	U tim situacijama savetuje se prekid primene flastera (u slučaju elektivne hirurške intervencije najmanje četiri nedelje pre intervencije) i ne nastavljati primenu pre nego što prođu dve nedelje od potpune remobilizacije. Potrebno je primenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbegla neplanirana trudnoća. Ako primena leka Lisvy nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti primenu antitrombotske terapije.
Napomena: privremena imobilizacija, uključujući putovanje avionom duže od 4 sata, takođe može biti faktor rizika za VTE, posebno kod žena koje imaju i druge faktore rizika	

Pozitivna porodična anamneza (venska tromboembolija kod braće, sestara ili roditelja, bilo kada, a posebno u relativno ranoj životnoj dobi, npr. pre 50. godine života).	Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod specijaliste radi savetovanja, pre nego što se donese odluka o primeni bilo kog KHK.
Druga zdravstvena stanja povezana sa VTE	Karcinom, sistemski eritemski lupus, hemolitički uremijski sindrom, hronična inflamatorna bolest creva (Kronova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih ćelija.
Starija životna dob	Naročito posle 35. godine života

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili progresiji venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećan rizik od tromboembolije u trudnoći, a posebno u periodu od 6 nedelja posle porođaja (za informacije o „Trudnoći i dojenju” videti odeljak 4.6).

Simptomi VTE (tromboza dubokih vena i plućna embolija)

U slučaju pojave simptoma, ženama treba savetovati da odmah zatraže hitnu medicinsku pomoć i obaveste zdravstvenog radnika da uzimaju KHK.

Simptomi tromboze dubokih vena (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osetljivost noge koji se mogu osećati samo tokom stajanja ili hodanja;
- povećanu toplotu zahvaćene noge; crvenilo ili promenu boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadnu pojavu neobjašnjivog nedostatka daha ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti udružen sa hemoptizijom;
- oštar bol u grudima;
- jaku ošamućenost ili vrtoglavicu;
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

Neki od ovih simptoma (npr. nedostatak daha, kašalj) nisu specifični i mogu se pogrešno protumačiti kao uobičajeni ili manje ozbiljni događaji (npr. infekcije respiratornog trakta).

Drugi znaci okluzije krvnih sudova mogu uključivati: iznenadni bol, oticanje i plavičastu prebojenost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolnog zamućenja vida koje može da progredira do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa skoro trenutno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološke studije povezale su primenu KHK sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnih događaja (npr. tranzitorni ishemijski atak, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

Faktori rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnih događaja kod žena koje koriste KHK povećan je kod žena sa faktorima rizika (videti tabelu). Lisvy je kontraindikovano ako žena ima jedan ozbiljan ili više faktora rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (videti odeljak 4.3). Ako žena ima više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u tom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik. Ako se smatra da je odnos koristi i rizika negativan, KHK se ne sme propisati (videti odeljak 4.3).

Tabela: Faktori rizika za ATE

Faktor rizika	Komentar
Starija životna dob	Naročito posle 35. godine života
Pušenje	Ženama treba savetovati da ne puše ako žele da koriste KHK. Ženama starijim od 35 godina koje nastave da puše treba strogo savetovati da odaberu drugu metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Gojaznost (indeks telesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa telesne mase. Posebno je važno kod žena sa dodatnim faktorima rizika.
Pozitivna porodična anamneza (ATE kod braće, sestara ili roditelja, bilo kada, a posebno u relativno ranoj životnoj dobi, npr. pre 50. godine života).	Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod specijaliste radi savetovanja, pre nego što se donese odluka o primeni bilo kog KHK.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tokom primene KHK (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) mogu biti razlog za trenutni prekid primene KHK.
Druga zdravstvena stanja povezana sa neželjenim vaskularnim događajima	Dijabetes melitus, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijalna fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski eritemski lupus.

Simptomi ATE

U slučaju pojave simptoma, ženama treba savetovati da odmah zatraže hitnu medicinsku pomoć i obaveste zdravstvenog radnika da uzimaju KHK.

Simptomi cerebrovaskularnog događaja mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, posebno na jednoj strani tela;
- iznenadne poteškoće sa hodaњem, vrtoglavicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu konfuziju, otežan govor ili razumevanje;
- iznenadne probleme sa vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju nepoznatog uzroka;
- gubitak svesti ili nesvesticu sa ili bez epileptičnog napada.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornom ishemijskom ataku (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodnost, pritisak, težinu, osećaj stezanja ili punoće u grudima, ruci ili iza grudne kosti;
- nelagodnost koja se širi u leđa, vilicu, grlo, ruku, želudac;
- osećaj punoće, loše varenje ili gušenje;
- preznoјavanje, mučninu, povraćanje ili vrtoglavicu;
- izrazitu slabost, anksioznost ili nedostatak vazduha;
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

• Tumori

U nekim epidemiološkim studijama priјavljen je povećan rizik od nastanka karcinoma grlića materice kod žena koje su dugoročno primenjivale KOK (> 5 godina), ali i dalje postoje različita mišljenja u kojoj meri se ovo može pripisati efektima seksualnog ponašanja i drugim faktorima, kao što je humani papiloma virus (HPV).

Rezultati meta-analize 54 epidemiološke studije pokazuju da postoji blago povećanje relativnog rizika (RR=1,24) od nastanka karcinoma dojke dijagnostikovanog kod žena koje trenutno primenjuju KOK. Taj rizik se postepeno gubi tokom 10 godina od prestanka upotrebe KOK. Pošto se karcinom dojke retko javlja kod žena mlađih od 40 godina, povećani broj karcinoma dojke kod žena koje trenutno upotrebljavaju, ili koje su kombinovanu hormonsku kontracepciju počele od nedavno da upotrebljavaju, je mali u odnosu na ukupan rizik od razvoja karcinoma dojke. Ova ispitivanja nisu dokazala uzročnu povezanost. Ustanovljeni model povećanog rizika može da bude i u vezi sa ranijim dijagnostikovanjem karcinoma dojke kod žena koje primenjuju KOK, sa biološkim efektima KOK ili kombinacijom ta dva faktora. Karcinom dojke kod žena koje su ikada upotrebljavale kombinovane hormonske kontraceptive klinički je bio manje uznapredovao u trenutku dijagnostikovanja od onog kod žena koje nikada nisu upotrebljavale kombinovane hormonske kontraceptive.

U retkim slučajevima, benigni tumori jetre, a još mnogo ređe i maligni tumori jetre, prijavljeni su kod žena koje uzimaju KOK. U izolovanim slučajevima, ti tumori su doveli do životno ugrožavajućih intraabdominalnih krvarenja. Kada se kod žena koje uzimaju kombinovane hormonske kontraceptive pojavi jak bol u gornjem delu abdomena, uvećanje jetre ili znaci intraabdominalnog krvarenja, treba uzeti u obzir i tumor jetre prilikom postavljanja diferencijalne dijagnoze.

Primenom KOK koji sadrže više od 50 mikrograma etinilestradiola, rizik od karcinoma endometrijuma i jajnika se smanjuje. Ostaje da se potvrdi da li ovo isto važi za niskodozne kombinovane hormonske kontraceptive.

- *Ostala stanja*

Ako postoje ponovljene, uporne iritacije kože (npr. uporan eritem ili svrab na mestu primene), čak i ako se mesto primene menja u skladu sa uputstvom, trebalo bi da se razmotri prekid primene transdermalnog flastera.

Žene sa hipertrigliceridemijom, ili hipertrigliceridemijom u porodičnoj anamnezi, mogu biti izložene povećanom riziku od nastanka pankreatitisa prilikom upotrebe kombinovane hormonske kontracepcije.

Iako je malo povećanje krvnog pritiska zabeleženo kod mnogih žena koje uzimaju kombinovane hormonske kontraceptive, klinički značajna povećanja su retka. Međutim, ukoliko se za vreme upotrebe leka Lisvy razvije klinički značajna perzistirajuća hipertenzija, savetuje se da lekar kod tih žena obustavi primenu preparata i da leči hipertenziju. U slučaju da se to smatra opravdanim, može se opet započeti sa upotrebom leka Lisvy, ukoliko se sa antihipertenzivnom terapijom postignu normalne vrednosti krvnog pritiska.

Pojava sledećih stanja ili njihovog pogoršanja opisana je i u toku trudnoće i u toku uzimanja kombinovanih hormonskih kontraceptiva, ali dokazi o njihovoj povezanosti sa upotrebom kombinovanih hormonskih kontraceptiva nisu dovoljni za izvođenje zaključka: žutica i/ili pruritus uzrokovanolestazom, stvaranje kamena u žuči, porfirija, sistemski eritemski lupus, hemolitički uremijski sindrom, Sidenhamova horeja, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan sa otosklerozom.

Kod žena sa naslednim angioedemom, egzogeni estrogene mogu izazvati ili pogoršati simptome angioedema.

Akutni ili hronični poremećaji funkcije jetre mogu da iziskuju prekid upotrebe kombinovanih oralnih kontraceptiva sve do normalizacije vrednosti parametara funkcije jetre. Rekurencija holestatske žutice i/ili pruritusa povezanog saolestazom koja se javlja tokom trudnoće ili prethodne upotrebe polnih hormona zahteva prekid primene leka Lisvy.

Mada kombinovani hormonski kontraceptivi mogu da utiču na perifernu rezistenciju na insulin i na toleranciju glukoze, ne postoje dokazi koji bi ukazivali na potrebu izmene terapijskog režima kod žena sa dijabetesom koje upotrebljavaju niskodozne kombinovane hormonske kontraceptive (koji sadrže < 0,05 mg etinilestradiola). Međutim, žene sa dijabetesom treba pažljivo pratiti dok upotrebljavaju kombinovane hormonske kontraceptive.

Zabeleženo je pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa u toku

upotrebe kombinovanih hormonskih kontraceptiva.

Hloazma može povremeno da se javi, pogotovu kod žena kod kojih se hloazma javila u trudnoći. Žene sa sklonošću ka pojavi hloazme treba da izbegavaju izlaganje suncu i ultraljubičastom zračenju za vreme upotrebe kombinovane hormonske kontracepcije.

Mora se obratiti posebna pažnja na interakciju kombinovanih hormonskih kontraceptiva sa lamotriginom (videti odeljak 4.5).

Lekarski pregledi/konsultacije

Pre početka primene ili pre ponovne primene leka Lisvy, neophodno je uzeti kompletnu anamnezu (uključujući porodičnu anamnezu) i isključiti trudnoću. Merenje krvnog pritiska i lekarski pregled bi trebalo uraditi u skladu sa kontraindikacijama (videti odeljak 4.3) i upozorenjima (videti odeljak 4.4). Važno je ženi skrenuti pažnju na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan sa lekom Lisvy u poređenju sa drugim KHK, na simptome VTE i ATE, poznate faktore rizika i kako postupiti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženu bi takođe trebalo uputiti da pažljivo pročita *Uputstvo za lek* i da se pridržava datih saveta. Učestalost i vrsta pregleda trebalo bi da se zasnivaju na utvrđenim vodičima i da budu prilagođeni svakoj ženi ponaosob.

Ženama treba skrenuti pažnju da hormonski kontraceptivi ne štite od HIV infekcije (AIDS) i drugih polno prenosivih bolesti.

Smanjena efikasnost

Efikasnost leka Lisvy može biti smanjena, na primer u slučaju:

- propuštenog stavljanja flastera po rasporedu
- ako se flaster odlepio
- zaboravljanja da se zameni flaster (videti „Postupak kod odlepljenih, propuštenih ili nezamenjenih flastera” u odeljku 4.2)
- istovremene primene drugih lekova (videti odeljak 4.5).

Smanjena kontrola ciklusa

Kod upotrebe svih kombinovanih hormonskih kontraceptiva mogu da se jave neredovna krvarenja (tačkasta ili probojna krvarenja), posebno tokom prvih meseci upotrebe. U takvim slučajevima, treba nastaviti sa upotrebom leka Lisvy. Procena bilo kog neredovnog krvarenja ima smisla samo nakon perioda adaptacije od oko tri ciklusa primene Lisvy flastera. Procenat žena koje su primenjivale Lisvy, a imale krvarenja unutar ciklusa nakon ovog perioda adaptacije varirao je od 7 - 12 %.

Samo mali broj žena, u opsegu od 1% po ciklusu, imao je amenoreju.

Ukoliko neredovna krvarenja traju duže ili se javljaju posle redovnih ciklusa primene leka Lisvy, potrebno je uzeti u obzir nehormonske uzroke i razmotriti primenu odgovarajućih dijagnostičkih postupaka kako bi se isključili trudnoća ili malignitet. Ovo može da uključi i kiretažu.

Kod nekih žena se može dogoditi da ne dođe do obustavnog krvarenja u periodima bez flastera. Ako je Lisvy primenjivan u skladu sa uputstvima opisanim u odeljku 4.2, malo je verovatno da je žena trudna. Međutim, ako Lisvy nije primenjivan prema ovim uputstvima pre prvog izostalog obustavnog krvarenja ili ako su izostala dva obustavna krvarenja, potrebno je isključiti trudnoću pre nastavka primene leka Lisvy.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Napomena: Treba pročitati informacije o istovremeno primenjenim lekovima kako bi se uočile potencijalne interakcije.

Uticaj drugih lekova na Lisvy

Može doći do interakcija sa lekovima koji indukuju mikrozomalne enzime što ima za posledicu povećan

klirens polnih hormona, a što može da dovede do probojnog krvarenja i/ili neuspeha kontracepcije.

Postupak pri istovremenoj terapiji

Indukcija enzima uočljiva je već nakon nekoliko dana terapije. Maksimalna indukcija enzima se uglavnom uočava u roku od nekoliko nedelja. Nakon prekida terapije lekom, indukcija enzima može se održati oko 4 nedelje.

Kratkotrajna terapija

Žene na terapiji lekovima koji indukuju enzime treba privremeno da koriste barijernu ili neku drugu metodu kontracepcije pored KHK. Barijerni metod se mora koristiti tokom čitavog perioda istovremene terapije i 28 dana nakon njenog prestanka.

Ukoliko terapija lekom traje i nakon primene trećeg flastera u ciklusu primene, naredni flaster treba staviti odmah nakon prethodnog, bez uobičajenog intervala bez flastera.

Dugotrajna terapija

Ženama na dugotrajnoj terapiji lekovima koji indukuju enzime preporučuje se druga pouzdana, nehormonska metoda kontracepcije.

Sledeće interakcije su zabeležene u literaturi.

Supstance koje povećavaju klirens kombinovanih hormonskih kontraceptiva (smanjenje efikasnosti kombinovanih hormonskih kontraceptiva indukcijom enzima), npr:

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin, rifabutin i lekovi za HIV ritonavir, nevirapin i efavirenz, a verovatno i felbamat, grizeofulvin, okskarbamazepin, topiramat, eslikarbazepin, modafinil i proizvodi koji sadrže biljni lek kantaron (*Hypericum perforatum*).

Supstance sa različitim dejstvom na klirens kombinovanih hormonskih kontraceptiva:

Kad se primene istovremeno sa kombinovanim hormonskim kontraceptivima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije sa HCV inhibitorima, mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. U nekim slučajevima, konačni efekat ovih promena može biti klinički značajan.

Zbog toga, treba pročitati informacije o istovremeno primenjenim HIV/HCV lekovima kako bi se uočile potencijalne interakcije i bilo kakve preporuke. U slučaju bilo kakve sumnje, žene na terapiji inhibitorima proteaze i nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, treba da koriste dodatne barijerne metode kontracepcije.

Supstance koje povećavaju koncentracije kombinovanih hormonskih kontraceptiva (inhibitori enzima)

Pokazano je da etorikoksib povećava koncentracije etinilestradiola u plazmi (50 do 60%) kad se uzima istovremeno sa nekim trofaznim oralnim hormonskim kontraceptivom. Smatra se da etorikoksib povećava koncentracije etinilestradiola zato što inhibira aktivnost sulfotransferaze, i tako inhibira metabolizam etinilestradiola.

Uticaj kombinovanih hormonskih kontraceptiva na druge lekove

Kombinovani hormonski kontraceptivi mogu da utiču na metabolizam nekih drugih lekova.

Posebna pažnja treba da se obrati na interakciju kombinovanih hormonskih kontraceptiva i lamotrigina. Istovremena upotreba se ne preporučuje zbog rizika od smanjene koncentracije i efikasnosti lamotrigina (videti odeljak 4.4). Započinjanje primene kombinovanih hormonskih kontraceptiva treba izbegavati za vreme titracije lamotrigina. Kod žena koje su već lečene lamotiginom, zahteva se kliničko praćenje i prilagođavanje doze lamotrigina u periodu započinjanja kombinovane hormonske kontracepcije i nakon njenog prestanka.

Drugi oblici interakcija

Laboratorijska ispitivanja

Primena kontraceptivnih steroida može da utiče na rezultate određenih laboratorijskih ispitivanja, uključujući bihemijske parametre funkcije jetre, štitaste žlezde, nadbubrežnih žlezdi i bubrega, koncentracije transportnih proteina u plazmi, npr. globulina koji vezuje kortikosteroide i lipidne/lipoproteinske frakcije, parametre metabolizma ugljenih hidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Ove promene načelno ostaju unutar referentnih vrednosti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lisvy nije indikovano za primenu u trudnoći. Ukoliko žena zatrudni dok primenjuje Lisvy, flaster se mora ukloniti i obustaviti dalja primena. Obimne epidemiološke studije, međutim, nisu otkrile ni povećan rizik od urođenih mana kod dece čije su majke uzimale kombinovane hormonske kontraceptive pre trudnoće, kao ni teratogeni efekat kombinovanih hormonskih kontraceptiva u slučaju nenamerne primene u ranoj trudnoći.

Povećan rizik od VTE u toku postpartalnog perioda mora se uzeti u obzir pri ponovnom započinjanju primene leka Lisvy (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Dojenje

Kombinovani hormonski kontraceptivi mogu da utiču na laktaciju, s obzirom na to da mogu da smanje količinu i izmene sastav majčinog mleka. Stoga se načelno ne preporučuje primena kombinovanih hormonskih kontraceptiva, sve dok majka potpuno ne prestane da doji. Male količine kontraceptivnih steroida i/ili njihovih metabolita mogu da se izluče u mleko.

Plodnost

Upotreba leka Lisvy ne menja status plodnosti u budućnosti. Kad se Lisvy ukloni, žena se vraća na svoj normalni nivo plodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod žena koje primenjuju kombinovane hormonske kontraceptive, nisu uočena dejstva na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na lek Lisvy su reakcije na mestu primene (osip, svrab, iritacije, eritem i preosetljivost). One se javljaju kod 20,9% korisnika. Retke, ozbiljne neželjene reakcije su arterijska i venska tromboembolija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalosti neželjenih reakcija prijavljenih u kliničkim studijama II i III faze sa lekom Lisvy (N=3573¹) navedene su u tabeli koja sledi. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene po opadajućem redosledu ozbiljnosti. Učestalosti neželjenih dejstava su definisane kao veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Klasa sistema organa (MedDRA)	Veoma često	Često	Povremeno	Retko
Psihijatrijski poremećaji		Emocionalna nestabilnost	Depresija/Depresivno raspoloženje, Smanjenje i gubitak libida	
Poremećaji nervnog sistema		Migrena		

Vaskularni poremećaji				Venski i arterijski tromboembolijski događaji*
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Reakcije na mestu primene			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Krvarenje iz genitalnog trakta**, Bol u dojkama		

¹Neželjeni događaji u kliničkim studijama kodirani su pomoću MedDRA rečnika (verzija 18.1). Najprikladniji MedDRA termini su korišćeni da bi se opisala određena reakcija i sinonimi za nju i srodna stanja. Različiti MedDRA termini koji predstavljaju istu medicinsku pojavu su grupisani zajedno kao jedna neželjena reakcija, da bi se izbeglo ublaživanje ili prikrivanje pravog dejstva.

* Procenjena učestalost iz epidemioloških studija koje obuhvataju grupu kombinovanih oralnih kontraceptiva. Učestalost je bila na granici sa Veoma retko.

- „Venski i arterijski tromboembolijski događaji” daju zbirno sledeće medicinske entitete:

Perifernu okluziju dubokih vena, trombozu i emboliju /pulmonalnu vaskularnu okluziju, trombozu, emboliju i infarkt /infarkt miokarda /cerebralni infarkt i moždani udar koji nije okarakterisan kao hemoragijski

** Sadrži medicinske entitete: Krvarenje iz ženskog genitalnog trakta, Neredovno krvarenje iz uterusa

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neželjene reakcije veoma niske učestalosti ili sa odloženim pojavljivanjem simptoma za koje se smatra da su povezana sa grupom kombinovanih hormonskih kontraceptiva, uključujući KOK nabrojana su u nastavku (videti takođe odeljke 4.3 i 4.4):

Poremećaji cirkulacije

Kod žena koje koriste KHK uočen je povećan rizik od arterijskih i venskih trombotičkih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorni ishemijski atak, vensku trombozu i plućnu emboliju, što je detaljnije opisano u odeljku 4.4.

Tumori

- Učestalost dijagnoze karcinoma dojke je veoma malo povećana kod žena koje primenjuju kombinovane hormonske kontraceptive. S obzirom na to da je rak dojke redak kod žena mladih od 40 godina, ovaj povećan broj je mali u odnosu na ukupni rizik od karcinoma dojke. Nije poznata uzročna povezanost sa upotrebom kombinovanih hormonskih kontraceptiva.
- Tumori jetre (benigni i maligni)

Druga stanja

- Nodozni eritem, multififormni eritem
- Žene sa hipertrigliceridemijom (povećan rizik od pankreatitisa kad se koristi KOK)
- Hipertenzija
- Pojava ili pogoršanje stanja za koje povezanost sa upotrebom KOK nije dokazana: žutica i/ili pruritus povezan saolestazom, stvaranje kamena u žuči, porfirija, sistemski eritemski lupus, hemolitički uremijski sindrom, Sidenhamova horeja, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan sa otosklerozom
- Kod žena sa naslednim angioedemom, egzogeni estrogene mogu izazvati ili pogoršati simptome

- angioedema
- Poremećaji funkcija jetre
- Promene u toleranciji glukoze ili dejstvo na perifernu rezistenciju na insulin
- Pogoršanje Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa
- Pogoršanje epilepsije
- Hloazma
- Preosetljivost (uključujući simptome kao što su osip, urtikarija)

Interakcije

Do probojnog krvarenja i/ili neuspeha kontracepcije može doći zbog interakcije drugih lekova (induktora enzima) sa kombinovanim hormonskim kontraceptivima (videti odeljak 4.5).

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
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Na osnovu uopštenog iskustva sa kombinovanim oralnim kontraceptivima, simptomi koji mogu da se jave u ovim slučajevima su mučnina, povraćanje, a kod mladih devojaka i blago vaginalno krvarenje. Ne postoje antidoti, a lečenje je simptomatsko. Dodatni ili nepravilno upotrebljeni flasteri treba da se uklone sa kože.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; Progestogeni i estrogeni, fiksne kombinacije

ATC šifra: G03AA10

Mehanizam dejstva

Kontraceptivno dejstvo kombinovanih hormonskih kontraceptiva je zasnovano na interakciji različitih faktora, od kojih se smatra da su najvažniji inhibicija ovulacije i promene cervikalnog sekreta.

Klinička efikasnost i bezbednost

U kliničkim ispitivanjima sprovedenim sa lekom Lisvy u Evropskoj uniji, Latinskoj Americi i Australiji, izračunati su sledeći Pearl indeksi:

Pearl Indeks (18-35 godina starosti, indeks telesne mase $\leq 30 \text{ kg/m}^2$)	
Neuspeh metode:	Pearl Indeks 0,82 (Gornja granica 95% intervala poverenja 1,55)
Neuspeh metode i ispitance:	Pearl Indeks 1,19 (Gornja granica 95% intervala poverenja 2,00)

Izračunati su sledeći Pearl indeksi za evropsku populaciju:

Pearl Indeks (18-35 godina starosti, indeks telesne mase $\leq 30 \text{ kg/m}^2$)

Neuspeh metode: Pearl Indeks 0,40 (Gornja granica 95% intervala poverenja 1,18)

Neuspeh metode i ispitance: Pearl Indeks 0,76 (Gornja granica 95% intervala poverenja 1,66)

U kliničkim ispitivanjima izvedenim sa lekom Lisvy u SAD, izračunati su sledeći Pearl indeksi:

Pearl Indeks (18-35 godina starosti, bez restrikcija u odnosu na indeks telesne mase)

Neuspeh metode: Pearl Indeks 2,91 (Gornja granica 95% intervala poverenja 4,41)

Neuspeh metode i ispitance: Pearl Indeks 3,92 (Gornja granica 95% intervala poverenja 5,53)

Procenat neuspeha se može povećati kada se Lisvy primenjuje nepravilno.

U jednoj kliničkoj studiji ispitivana je histologija endometrijuma kod 49 žena posle 13 ciklusa uzimanja leka. Nije bilo abnormalnih rezultata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle primene leka Lisvy na kožu, etinilestradiol i gestoden se dobro resorbuju kroz kožu. Prosečno oslobađanje etinilestradiola i gestodena u toku 7-dnevnog perioda primene Lisvy flastera daje istu sistemsku izloženost (PIK) u ravnotežnom stanju, kao što je uočeno i posle svakodnevne upotrebe kombinovanog oralnog kontraceptiva koji sadrži 0,02 mg etinilestradiola i 0,06 mg gestodena.

Serumske koncentracije etinilestradiola i gestodena su određivane u toku treće nedelje u različitim ciklusima primene (ciklus 1 do ciklusa 7). Srednje vrednosti maksimalnih serumskih koncentracija etinilestradiola u opsegu od 36-51 nanograma/L postignute su otprilike 1 dan nakon dermalne primene flastera. Posle toga, serumske koncentracije su se smanjile na srednje minimalne vrednosti, u opsegu od 15-23 nanograma/L na kraju jednonedeljnog perioda primene. Prosečna koncentracija tokom 3. nedelje bila je u opsegu od 22-33 nanograma/L.

Srednje vrednosti maksimalnih serumskih koncentracija ukupnog gestodena, u opsegu od 4,7-7,5 mikrograma/L, postignute su otprilike 1-1,5 dan nakon dermalne primene flastera. Posle toga, serumske koncentracije su se smanjile na srednje minimalne vrednosti, u opsegu od 2,6-4,0 mikrograma/L na kraju jednonedeljnog perioda primene. Prosečna koncentracija tokom 3. nedelje bila je u opsegu od 3,6-5,7 mikrograma/L.

Uticaj telesne mase i indeksa telesne mase

Serumske koncentracije etinilestradiola i gestodena za vreme primene leka Lisvy zavise od telesne mase ili indeksa telesne mase žene. Kod gojaznih žena sa indeksom telesne mase $> 35 \text{ kg/m}^2$, prosečne serumske koncentracije etinilestradiola su 24%, a gestodena 30% niže od onih uočenih kod žena sa normalnim indeksom telesne mase od $\leq 30 \text{ kg/m}^2$. Podaci o efikasnosti kontracepcije kod žena sa indeksom telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ su ograničeni.

Uticaj toplote, vlažnosti, vežbanja i mesta primene

Ispitana je farmakokinetika etinilestradiola i gestodena posle primene leka Lisvy u specifičnim uslovima toplote, vlažnosti i vežbanja, tj. saune, đakuzija, plivanja i različitih fizičkih vežbi u poređenju sa normalnom aktivnošću. Bioekvivalencija je generalno dokazana za parametre $C_{\max}$ i PIK etinilestradiola i gestodena u ovim specifičnim uslovima. Rezultati ukazuju da nema klinički značajne razlike u izloženosti etinilestradiolu i gestodenu u specifičnim uslovima koji se sreću u *wellness* centrima kao što su sauna, đakuzi, plivanje ili različite fizičke vežbe, u poređenju sa normalnim svakodnevnom aktivnostima.

U formalnoj farmakokinetičkoj studiji (neprostorna analiza), gde su testirana tri različita mesta primene, srednja sistemska izloženost gestodenu i etinilestradiolu je bila 24%, odnosno 31% viša kad je flaster stavljen na spoljni deo nadlaktice, u poređenju sa glutealnim predelom ili abdomenom. Opseg podataka o izloženosti za sva tri mesta primene se preklapao u velikoj meri. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi (meta-analiza), geometrijska srednja izloženost etinilestradiolu (PIK (0-168) i $C_{\max}$) je bila 41% viša posle primene na ruku ili glutealni predeo, u poređenju sa primenom na abdomen. Za ukupni gestoden,

odgovarajuće razlike srednje PIK (0-168) i vrednosti C_{max} su bile 26%, odnosno 22%. Nema naznaka da razlike u srednjoj izloženosti utiču na bezbednost ili efikasnost leka Lisvy.

Komparativni podaci o transdermanom Lisvy flasteru i kombinovanim oralnim kontraceptivima

U studiji relativne bioraspoloživosti, serumske koncentracije u stanju ravnoteže i farmakokinetički parametri za etinilestradiol i gestoden posle primene leka Lisvy, poređeni su sa onima za kombinovani oralni kontraceptiv koji sadrži 0,020 mg etinilestradiola i 0,075 mg gestodena. Srednje vrednosti C_{max} u stanju ravnoteže etinilestradiola i gestodena su generalno bile za 30%-40% niže posle primene leka Lisvy u poređenju sa kombinovanim oralnim kontraceptivom. Izloženost (PIK i C_{sr}) etinilestradiolu je uporediva posle oba puta primene, dok je izloženost zasnovana na gestodenu (koncentracija nevezanog oblika) bila 18% niža posle primene leka Lisvy. Iz ovih podataka proizlaze procenjene prosečna izloženost/doza za Lisvy koje su jednake dnevnoj oralnoj primeni 0,020 mg etinilestradiola i 0,060 mg gestodena. Varijabilnost među ispitanicama (%CV) za glavne farmakokinetičke parametre, kao što su C_{max} i PIK nakon primene leka Lisvy bila je niža za etinilestradiol, ali viša za gestoden u odnosu na onu određenu posle oralne primene.

Distribucija

Etinilestradiol se u visokom stepenu, ali nespecifično, vezuje za serumski albumin (približno 98%), ali ne i za serumski globulin koji vezuje polne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG). Gestoden se u velikoj meri vezuje za albumine seruma i za SHBG. Samo oko 1% od ukupne koncentracije leka u serumu je prisutno u obliku slobodnog steroida, a 40-80% je vezano za SHBG. Etinilestradiol indukuje veliko povećanje serumske koncentracije SHBG, dok primena gestodena dovodi do blagog smanjenja koncentracije SHBG. Posle ponovljene dermalne primene leka Lisvy, srednje serumske koncentracije SHBG u stanju ravnoteže su u opsegu od 201-237 nanomola/L.

Posle intravenske primene etinilestradiola, određen je prividni volumen distribucije od 3-9 L/kg. Odgovarajući prividni volumen distribucije gestodena je približno 0,7 L/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se primarno metaboliše aromatičnom hidroksilacijom, ali nastaje veliki broj različitih hidroksilovanih i metilovanih metabolita, a oni su prisutni kao slobodni metaboliti i kao konjugati sa glukuronidima i sulfatima. Glavni metabolički put etinilestradiola je CYP450-zavisna 2-hidroksilacija i nastanak katehol-estrogen-2-hidroksi-etinilestradiola. Hidroksilaciju na položaju 2 etinilestradiola katalizuju CYP2C, CYP2E i CYP3A enzimi. Metabolički klirens je u rasponu od 2-7 mL/min/kg.

Gestoden se potpuno metaboliše do generalno polarnijih metabolita. Metabolizam gestodena karakteriše hidroksilacija nekoliko položaja steroidnog jezgra i redukcija 3-keto grupe i delta-4 dvostruke veze. Nisu opisani aktivni metaboliti. Pored CYP3A4, skup drugih citohrom P450 enzima može u manjoj meri doprineti metabolizmu gestodena.

U dve studije koje su ispitivale efekat inhibitora CYP3A4 (ketokonazol, eritromicin), ni jedan od dva inhibitora nije imao uticaja na ravnotežne serumske koncentracije etinilestradiola. Za gestoden, istovremena upotreba inhibitora je dala porast PIK (0-168) od 11% za ketonazol, odnosno 34% za eritromicin. Ovaj mali porast, koji daje izloženost unutar intervala koji imaju kombinovani oralni kontraceptivi na tržištu, ne smatra se klinički značajnim.

U studiji koja je ispitivala uticaj leka Lisvy na jednokratnu primenu midazolama, koji je model supstrat za supstance koje se metabolišu putem CYP3A4, nije uočen klinički značajan porast koncentracija midazolama u plazmi. Istovremena primena midazolama je dala malo povećanje od 7% za PIK ($0-t_{last}$), odnosno 14% za C_{max} midazolama.

Eliminacija

Etinilestradiol se ne izlučuje u značajnom obimu u nepromenjenom obliku. Metaboliti etinilestradiola se izlučuju u odnosu urin/žuč od 4:6. Pad serumske koncentracije karakterišu barem dve faze dispozicije sa poluvremenom eliminacije od oko 16 sati, što je određeno posle intravenske primene koja, dva dana nakon uklanjanja flastera, nije dala koncentracije koje su se mogu kvantitativno odrediti.

Gestoden se ne izlučuje u nepromenjenom obliku. Njegovi metaboliti se izlučuju u odnosu urin/žuč od oko 6:4. Nakon uklanjanja flastera, koncentracije ukupnog gestodena u serumu smanjivale su se sporije u

poređenju sa etinilestradiolom, sa srednjim poluvremenom eliminacije od oko 26 sati.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika etinilestradiola je linearna u rasponu doza od 0,020 mg – 0,100 mg. Nije uočena klinički značajna promena u farmakokinetici etinilestradiola povezana sa vremenom.

Farmakokinetika gestodena je zavisna od koncentracije SHBG, koja je i sama pod uticajem estrogena, androgena, kao i gestodena. Posle ponovljene dermalne primene leka Lisvy, uočeno je trostruko do četverostruko povećanje koncentracija SHBG u poređenju sa uobičajenim početnim vrednostima. Shodno tome, nivoi koncentracija gestodena u serumu u stanju ravnoteže se razlikuju od onih posle jednokratne primene. Tokom vremena, ove SHBG-zavisne promene uzrokuju nelinearnu promenu u farmakokinetici gestodena. Štaviše, farmakokinetika nevezanog gestodena se smatrala zavisnom od koncentracije, na osnovu tri studije koje su ispitivale farmakokinetiku leka Lisvy u periodu od tri ciklusa. Stoga se smatra da je farmakokinetika gestodena nelinearna u odnosu na vreme i koncentraciju.

Posebne populacije

Pol

Lek Lisvy je indikovano samo za žene.

Starije žene

Lek Lisvy nije indikovano u menopauzi.

Indeks telesne mase

Podaci o kontraceptivnoj efikasnosti kod žena sa indeksom telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Lisvy nije ispitivan kod žena sa oštećenjem funkcije bubrega. Usled potpunog metabolisanja etinilestradiola i gestodena u neaktivne metabolite pre eliminacije i zbog dostupnosti drugog puta ekskrecije putem jetre, ne očekuje se veći rizik kod žena sa oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Lek Lisvy nije ispitivan kod žena sa oštećenjem funkcije jetre. Lisvy je kontraindikovano kod žena koje imaju ili su imale teško oboljenje jetre, sve dok se vrednosti funkcije jetre ne vrate na normalne. Takođe videti odeljak 4.3.

Etničke razlike

Ispitivana je farmakokinetika etinilestradiola u kombinaciji sa drugim progestinom kod belih, kineskih i japanskih žena i nije otkrivena ni jedna klinički značajna razlika. Farmakokinetika leka Lisvy nije bila posebno ispitivana kod žena različite etničke pripadnosti. Nije poznat nijedan polimorfni enzim koji u velikoj meri doprinosi metabolizmu gestodena. Dostupni podaci za bele, crne i latinoameričke žene ne pokazuju bilo koju značajnu razliku u farmakokinetici leka Lisvy između različitih rasa/etničkih pripadnosti. Dostupni su veoma ograničeni podaci za Azijatkinje.

Pušenje

Nema naznaka da pušenje ima uticaja na farmakokinetiku etinilestradiola i gestodena.

Paedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod adolescentkinja mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Upotreba leka Lisvy nije relevantna kod devojčica i adolescentkinja pre menarhe.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o aktivnim supstancama nisu otkrili poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, lokalne tolerabilnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

Međutim, treba imati na umu da polni steoidi mogu pospešiti rast određenih hormon-zavisnih tkiva i tumora. Ispitivanja biokompatibilnosti flastera i njegovih materijala nisu otkrila nikakve posebne rizike za ljude u pogledu lokalne i sistemske bezbednosti flastera.

Procena rizika po životnu sredinu:

Aktivne supstance gestoden i etinilestradiol predstavljaju rizik po životnu sredinu, naročito za ribe. Štaviše, gestoden i etinilestradiol se zadržavaju u životnoj sredini. Bilo koju količinu iskorišćenih ili neiskorišćenih flastera trebalo bi odložiti u skladu sa važećim propisima. U slučaju nedoumice, treba se posavetovati sa farmaceutom (videti odeljak 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Spoljašnji sloj:

Spoljni sloj od polietilena niske gustine (PE)

Adhezivni sloj:

Adheziv sadrži:

Pentaeritritol estar hidrogenizovane smole

Polibuten

Poliizobutilen

Pentaeritritol tetrakis (3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroksifenil)propionat),

Bemotrizinol

Separaciona folija:

Polietilen tereftalat (PET) film

Adhezivni matriks:

Adheziv sadrži:

Ester hidrogenizovane smole

Polibuten

Poliizobutilen

Pentaeritritol tetrakis(3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroksifenil)propionat)

Zaštitni sloj koji se uklanja pre upotrebe flastera:

Silikonizovani polietilen tereftalat (PET) film

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnoj kesici radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Primarno pakovanje:

Kesica se sastoji od četiri sloja: film od polietilena niske gustine (najdublji sloj), aluminijumska folija, papirni sloj i polietilen tereftalat film.

Separacioni (pregradni) sloj, izrađen od silikonizovanog polietilen tereftalata, sprečava lepljenje

transdermalnog flastera unutar kesice.

Sekundarno pakovanje:

Obeležene kesice su zapakovane zajedno sa knjižicom (koja uključuje karticu-podsetnik i nalepnice-podsetnike) u složivoj kartonskoj kutiji.

Svaka složiva kutija sadrži 3, 9 ili 18 Lisvy transdermalnih flastera u pojedinačnim kesicama.

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

Flaster treba da se stavi odmah nakon vađenja iz zaštitne kesice.

Da bi se sprečio štetan uticaj na adhezivna svojstva leka Lisvy, ne treba stavljati šminku, kremove, losione, pudere ili druge proizvode za lokalnu primenu na područja kože gde je Lisvy stavljen, ili će biti stavljen.

Aktivne supstance gestoden i etinilestradiol predstavljaju rizik po životnu sredinu, naročito za ribe. Štaviše, gestoden i etinilestradiol zadržavaju se u životnoj sredini. Upotrebljeni flasteri se ne smeju bacati u kanalizaciju, niti stavljati u sisteme za odlaganje tečnog otpada. Upotrebljeni flaster treba oprezno da se odloži u skladu sa sledećim instrukcijama.

Originalna kesica treba da se čuva za odlaganje flastera posle upotrebe. Upotrebljeni flaster treba da se presavije na pola, lepljivim stranama ka unutra. Flaster treba staviti u originalnu kesicu, i zatvoriti presavijanjem otvorene ivice.

Na kesici se nalazi nalepnica koja ima dve stranice. Treba da se odigne prva stranica nalepnice i upotrebi da se zalepi presavijena ivica kesice. Ispod prve stranice, na drugoj stranici, mogu se naći instrukcije za odlaganje.

Flaster treba bezbedno odložiti van domašaja dece ili kućnih ljubimaca.

Bilo koju količinu iskorišćenih ili neiskorišćenih flastera trebalo bi odložiti u skladu sa važećim propisima. U slučaju nedoumice, potrebno je konsultovati farmaceuta.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT

Vladimira Popovića 6, Beograd

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

Lisvy, transdermalni flaster, 3 x (60 mikrograma/24 sata + 13 mikrograma/24 sata)

Broj dozvole: 515-01-00938-16-001

Lisvy, transdermalni flaster, 9 x (60 mikrograma/24 sata + 13 mikrograma/24 sata)

Broj dozvole: 515-01-00940-16-001

Lisvy, transdermalni flaster, 18 x (60 mikrograma/24 sata + 13 mikrograma/24 sata)

Broj dozvole: 515-01-00941-16-001

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

Lisvy, transdermalni flaster, 3 x (60 mikrograma/24 sata + 13 mikrograma/24 sata)

Datum prve dozvole: 04.05.2017.

Lisvy, transdermalni flaster, 9 x (60 mikrograma/24 sata + 13 mikrograma/24 sata)

Datum prve dozvole: 04.05.2017.

Lisvy, transdermalni flaster, 18 x (60 mikrograma/24 sata + 13 mikrograma/24 sata)

Datum prve dozvole: 04.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2017.