

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenzetto 1,53 mg/doză spray transdermic, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare pulverizare eliberează 90 microlitri spray transdermic, soluție care conține estradiol 1,53 mg (echivalent cu estradiol hemihidrat 1,58 mg).

Excipient cu efect cunoscut: fiecare pulverizare conține etanol 65,47 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray transdermic, soluție.

Soluție limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament de substituție hormonală (TSH) pentru simptomele determinate de deficitul de estrogen la femeile aflate în postmenopauză (la femeile la care au trecut cel puțin 6 luni de la ultimele sângeri menstruale sau menopauza indusă chirurgical, cu sau fără păstrarea uterului).

Experiența în tratarea femeilor cu vârsta peste 65 de ani este limitată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Lenzetto se administrează o dată pe zi, fie în monoterapie, fie ca tratament continuu secvențial (în asociere cu un progestativ).

Ca doză inițială se administrează o pulverizare dozată o dată pe zi la nivelul pielii uscate și sănătoase a antebrațului. Doza poate fi crescută la două pulverizări dozate pe zi la nivelul antebrațului, în funcție de răspunsul clinic. Creșterea dozei trebuie să fie bazată pe severitatea simptomelor din menopauză ale femeii și trebuie să aibă loc numai după cel puțin 4 săptămâni de tratament continuu cu Lenzetto. Doza zilnică maximă este de 3 pulverizări dozate (4,59 mg/zi) la nivelul antebrațului. Creșterea dozei trebuie stabilită împreună cu medicul. La pacientele care întâmpină dificultăți în aplicarea dozei prescrise pe zone distincte, care nu se suprapun, ale aceluiași antebraț, Lenzetto poate fi aplicat și pe zone de pe celălalt antebraț sau pe zone de pe partea interioară a coapsei.

Pentru inițierea și continuarea tratamentului simptomelor din postmenopauză trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp (vezi și pct. 4.4).

Atunci când severitatea simptomelor din menopauză ale femeii nu este redusă după o creștere a dozei, doza pacientei trebuie redusă treptat la doza anterioară creșterii.

Pacientele trebuie re-evaluate periodic în funcție de starea clinică (de exemplu, la intervale cuprinse între 3 luni și 6 luni), pentru a stabili dacă tratamentul mai este necesar (vezi pct. 4.4).

Pentru a reduce riscul de cancer endometrial, atunci când la o femeie care are uter, aflată în postmenopauză, este prescris un estrogen, trebuie inițiat și tratamentul cu un progestativ aprobat pentru asocierea cu tratamentul estrogenic. Trebuie administrate numai progestative aprobate pentru asocierea cu tratamentul estrogenic.

La femeile care au uter

La femeile care au uterul intact medicamentul trebuie administrat în asociere cu un progestativ aprobat pentru asocierea cu tratamentul estrogenic, într-o schemă de tratament continuu-secvențial: estrogenul este dozat continuu. Progestativul este administrat secvențial pentru cel puțin 12-14 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

Pacientele care nu au mai utilizat tratament și pacientele care trec de la alte TSH (ciclic, secvențial sau continuu în asociere) trebuie instruite în privința inițierii tratamentului.

În perioada în care estrogenul este asociat cu progestativul poate apărea o sângerare de întrerupere. Se va începe un nou ciclu de tratament cu durata de 28 de zile, fără pauză.

La femeile care nu au uter

Cu excepția cazurilor în care există un diagnostic anterior de endometrioză, nu se recomandă asocierea cu un progestativ la femeile care nu au uter.

Femei supraponderale și obeze

Sunt disponibile date limitate privind faptul că rata și gradul absorbției Lenzetto pot fi reduse la femeile supraponderale și obeze. Poate fi necesară ajustarea dozei de Lenzetto pe parcursul tratamentului. Modificarea dozei trebuie stabilită împreună cu medicul.

Copii și adolescenți

Nu există date relevante de utilizare a Lenzetto la copii și adolescenți.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, pacienta trebuie să recupereze doza omisă imediat ce își amintește și să ia următoarea doză la ora obișnuită. Dacă este aproape ora la care ia doza următoare, trebuie să treacă peste doza uitată și să ia doza următoare la ora obișnuită. Dacă sunt omise una sau mai multe doze este necesară o pulverizare în gol, cu capacul pus. Omiterea unei doze poate crește probabilitatea de apariție a sângerării intermenstruale și a pătării.

Mod de administrare

Flaconul trebuie ținut drept și vertical pentru pulverizare. Înainte de utilizarea pentru prima dată a unui aplicator nou, pompa trebuie pregătită prin pulverizare de trei ori în capac.

Doza zilnică este de o pulverizare dozată pe fața interioară a antebrațului. Dacă sunt prescrise doze zilnice a câte două sau trei pulverizări, acestea trebuie aplicate pe zone adiacente de 20 cm², care nu se suprapun (una lângă alta), de pe suprafața interioară a membrului superior, aflată între cot și încheietura mâinii, și se lasă să se usuce pentru aproximativ 2 minute. Dacă este posibil ca o altă persoană să vină în contact cu zona de piele după uscarea soluției, femeile trebuie să acopere cu îmbrăcăminte locul aplicării. Locul aplicării nu trebuie spălat timp de 60 de minute. Nu lăsați altă persoană să atingă locul aplicării timp de 60 de minute după aplicare.

Nu lăsați copiii să vină în contact cu zona antebrațului unde a fost pulverizat Lenzetto. Dacă un copil vine în contact cu zona antebrațului unde a fost pulverizat Lenzetto, spălați pielea copilului cu apă și săpun cât mai curând posibil.

Nu lăsați animalele să lingă sau să atingă zona antebrațului unde a fost pulverizat Lenzetto. În special animalele mici pot fi sensibile la estrogenul din Lenzetto. Dacă animalul dumneavoastră de companie prezintă mărirea a sânilor/mameloanelor și/sau umflarea a vulvei sau orice alt semn de boală, adresați-vă unui veterinar.

Studiile sugerează că, comparativ cu aplicarea pe suprafața interioară a antebrațului, absorbția estradiolului este similară atunci când Lenzetto este aplicat pe pielea de la nivelul coapsei, dar este mai mică atunci când este aplicat pe pielea de la nivelul abdomenului.

Dacă produsul este utilizat conform recomandărilor, indiferent dacă diferă forma pulverizării sau tiparul de aplicare pe piele, fiecare pulverizare va elibera aceeași cantitate de substanță activă la nivelul pielii.

Temperatură corporală crescută

A fost studiat efectul temperaturii ambientale crescute asupra Lenzetto și nu a fost observată o diferență relevantă clinic în privința gradului de absorbție a Lenzetto. Cu toate acestea, Lenzetto trebuie utilizat cu prudență în condiții extreme de temperatură, cum sunt expunerea la soare sau sauna.

Aplicarea de factori de protecție solară

Atunci când se aplică factori de protecție solară la aproximativ o oră după aplicarea Lenzetto, absorbția estradiolului poate fi redusă cu 10%. Atunci când au fost aplicați factori de protecție solară cu aproximativ o oră înainte de Lenzetto, nu a fost observat niciun efect asupra absorbției acestuia (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Cancer de sân diagnosticat, în antecedente sau suspectat;
- Tumori maligne dependente de estrogeni diagnosticate sau suspectate (de exemplu, cancer endometrial);
- Sângerare genitală cu etiologie neprecizată;
- Hiperplazie endometrială netratată;
- Tromboembolism venos în antecedente sau în prezent (tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar);
- Tulburări trombofilice cunoscute (de exemplu, deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină, vezi pct. 4.4);
- Afecțiune tromboembolică arterială activă sau recentă (de exemplu, angină pectorală, infarct miocardic);
- Afecțiune hepatică acută sau antecedente de afecțiune hepatică atât timp cât testele funcționale hepatice nu au revenit la normal;
- Porfirie;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru tratamentul simptomelor din postmenopauză, tratamentul de substituție hormonală (TSH) trebuie inițiat doar pentru simptomele care afectează în mod negativ calitatea vieții. În toate cazurile, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile cel puțin o dată pe an, iar tratamentul cu TSH trebuie continuat numai atât timp cât beneficiul depășește riscul.

Dovezile privind riscurile asociate cu utilizarea TSH în tratamentul menopauzei precoce sunt limitate. Totuși, din cauza nivelului scăzut al riscului absolut la femeile mai tinere, balanța beneficiilor și riscurilor la aceste femei poate fi mai favorabilă comparativ cu femeile mai în vârstă.

Consult/monitorizare medicală

Înainte de inițierea sau reinstituirea TSH trebuie efectuată o anamneză completă privind antecedentele medicale personale și familiale. Examinarea fizică (inclusiv la nivelul pelvisului și sânelui) trebuie ghidată în funcție de anamneză și de contraindicații și atenționări pentru utilizare. Se recomandă

verificări periodice pe parcursul tratamentului, frecvența și natura lor fiind adaptate fiecărei femei. Femeile trebuie informate ce modificări la nivelul sânilor trebuie raportate medicului sau asistentei medicale (vezi Cancer de sân, mai jos). Trebuie efectuate investigații, inclusiv investigații imagistice adecvate, de exemplu mamografie, conform tehnicilor de screening agreate în prezent, adaptate în funcție de necesitățile individuale ale femeilor.

Afecțiuni, care necesită supraveghere medicală

Pacienta trebuie supravegheată cu atenție dacă oricare dintre următoarele afecțiuni sunt prezente, au apărut în trecut și/sau s-au agravat pe parcursul sarcinii sau al tratamentului hormonal anterior.

Trebuie luat în considerare faptul că aceste afecțiuni pot reapărea sau se pot agrava pe parcursul tratamentului cu Lenzetto, în special:

- Leiomiom (fibroame uterine) sau endometrioză;
- Factori de risc pentru tulburări tromboembolice (vezi mai jos);
- Factori de risc pentru tumori dependente de estrogeni, de exemplu ereditatea de gradul I pentru cancerul de sân;
- Hipertensiune arterială;
- Tulburări hepatice (de exemplu adenom hepatic);
- Diabet zaharat, cu sau fără implicare vasculară;
- Colelitiază;
- Migrenă sau cefalee (severă);
- Lupus eritematos sistemic;
- Hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos);
- Epilepsie;
- Astm bronșic;
- Otoscleroză.

Motive pentru întreruperea imediată a tratamentului

Tratamentul trebuie întrerupt dacă se depistează o contraindicație și în următoarele situații:

- Icter sau afectare a funcției hepatice;
- Creștere semnificativă a tensiunii arteriale;
- Apariție pentru prima dată a cefaleei migrenoase;
- Sarcină.

Hiperplazie și carcinom endometrial

La femeile cu uterul intact riscul de apariție a hiperplaziei și carcinomului endometrial este crescut atunci când estrogenii sunt administrați în monoterapie pentru perioade de timp prelungite. Creșterea riscului de apariție a cancerului endometrial raportată la femeile care utilizează numai estrogeni variază, riscul fiind de 2 până la 12 ori mai mare comparativ cu femeile care nu utilizează hormoni, în funcție de durata tratamentului și doza de estrogeni (vezi pct. 4.8). După întreruperea tratamentului, riscul poate rămâne crescut pentru cel puțin 10 ani.

Asocierea cu un progestativ administrat ciclic pentru cel puțin 12 zile în fiecare lună / ciclu de 28 de zile sau tratament continuu cu asocierea estrogen-progestativ la femeile fără histerectomie previne riscul excesiv asociat cu TSH cu estrogeni în monoterapie.

În cazul Lenzetto, nu a fost studiată siguranța administrării progestativelor asociate asupra endometrului.

Pe parcursul primelor luni de tratament pot apărea sângerări intermenstruale și pătare. Dacă sângerările intermenstruale sau pătarea apar după o perioadă de tratament sau continuă după întreruperea tratamentului trebuie efectuate investigații pentru a stabili cauza, care pot include biopsie endometrială pentru a exclude malignitatea endometrială.

Stimularea estrogenică necontracarată poate cauza modificări premaligne sau maligne în focarele reziduale de endometrioză. Ca urmare, la femeile la care s-a efectuat histerectomie din cauza endometriozei, dacă sunt diagnosticate cu endometrioză reziduală trebuie luată în considerare asocierea de progestative la tratamentul de substituție hormonală cu estrogeni.

Cancer de sân

Dovezile generale indică un risc crescut de apariție a cancerului de sân la femeile la care se administrează asocierea estrogeni-progestative sau TSH numai cu estrogeni, care depinde de durata administrării TSH.

Tratament cu asocierea estrogeni-progestative

- Studiul randomizat, controlat cu placebo, desfășurat de Inițiativa pentru Sănătatea Femeilor (Women's Health Initiative - WHI), precum și o metaanaliză a studiilor epidemiologice prospective sunt concordante în constatarea unui risc crescut de apariție a cancerului de sân la femeile la care se administrează asocierea estrogeni-progestative pentru TSH, care devine evident după aproximativ 3 (1-4) ani (vezi pct. 4.8).

Tratament numai cu estrogeni

- Studiul WHI nu a descoperit nicio creștere a riscului de apariție a cancerului de sân la femeile la care s-a efectuat histerectomie care utilizează TSH numai cu estrogeni. Studiile observaționale au raportat în principal o creștere mică a riscului de diagnosticare a cancerului de sân, care este mai mic comparativ cu riscul constatat la femeile la care se administrează asocieri estrogeni-progestative (vezi pct. 4.8).

Rezultatele obținute dintr-o metaanaliză amplă au demonstrat că, după întreruperea tratamentului, riscul crescut se va reduce în timp, iar timpul necesar pentru a reveni la valoarea inițială depinde de durata utilizării anterioare a TSH. Când TSH a fost administrată mai mult de 5 ani, riscul poate persista 10 ani sau mai mult.

TSH, în special tratamentul cu asocierea estrogeni-progestative, determină creșterea densității imaginilor observate la mamografie, putând astfel să afecteze în mod negativ depistarea radiologică a cancerului de sân.

Cancer ovarian

Incidența cancerului ovarian este mult mai mică decât cea a cancerului mamar.

Dovezile epidemiologice provenite de la o meta-analiză de amploare sugerează un risc ușor crescut la femeile care iau TSH cu estrogen în monoterapie sau în combinație estrogen-progestativ, risc care devine evident în decursul a 5 ani de utilizare și scade în timp după încetarea tratamentului.

Alte studii, inclusiv studiul WHI, sugerează că utilizarea TSH combinate poate fi asociată cu un risc similar sau ușor mai mic (vezi pct. 4.8).

Tromboembolism venos

- TSH este asociat cu un risc de 1,3-3 ori mai mare de apariție a tromboembolismului venos (TEV), adică a trombozei venoase profunde sau a embolismului pulmonar. Probabilitatea ca un astfel de eveniment să apară este mai mare în primul an de administrare a TSH față de perioada ulterioară (vezi pct. 4.8).
- Pacientele cu statusuri trombofilice diagnosticate prezintă un risc crescut de apariție a TEV, iar TSH poate crește suplimentar acest risc. Ca urmare, TSH este contraindicat la aceste paciente (vezi pct. 4.3).
- Factorii de risc pentru apariția TEV recunoscuți în general includ: utilizare de estrogeni, vârstă mai înaintată, intervenții chirurgicale majore, imobilizare prelungită, obezitate ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), sarcină/perioada postpartum, Lupus eritematos sistemic (LES) și cancer. Nu există un consens privind rolul posibil al varicelor venoase în apariția TEV. Similar tuturor pacienților aflați în perioada post-operatorie, trebuie luate în considerare măsuri profilactice pentru a preveni apariția TEV după intervenții chirurgicale. Dacă după intervenții chirurgicale programate este necesară imobilizare prelungită se recomandă întreruperea temporară a TSH cu 4 până la 6 săptămâni înaintea intervenției. Tratamentul nu trebuie reluat până când femeia este complet mobilizată.
- La femeile care nu au antecedente personale de TEV dar au o rudă de gradul I cu antecedente de tromboză la o vârstă tânără poate fi efectuat screening după consiliere atentă privind limitările lui (prin screening sunt identificate numai o parte din defectele trombofilice).

- Dacă este identificat un defect trombofolic, care este însoțit de tromboză la membrii familiei sau dacă defectul este „sever” (de exemplu, deficit de antitrombină, proteină S sau proteină C sau o asociere a defectelor) TSH este contraindicat.
- Femeile care urmează deja tratament cronic cu anticoagulante necesită considerarea cu atenție a raportului risc-beneficiu al utilizării TSH.
 - Dacă TEV apare după inițierea tratamentului, trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Pacientele trebuie informate să își contacteze imediat medicul atunci când constată apariția unui posibil simptom de tromboembolism (de exemplu, umflare dureroasă a unui picior, durere în piept instalată brusc, dispnee).

Boală coronariană (BC)

Nu există dovezi provenind din studii clinice controlate, randomizate, privind protecția împotriva infarctului miocardic la femei cu sau fără BC existentă la care s-a administrat TSH cu asocierea estrogeni-progestative sau numai cu estrogeni.

Tratament cu asocierea estrogeni-progestative

Riscul relativ de apariție a BC în timpul utilizării TSH cu asocierea estrogeni-progestative este ușor crescut. Deoarece riscul absolut de apariție a BC înaintea inițierii tratamentului depinde în mare măsură de vârstă, numărul de cazuri suplimentare de BC cauzate de utilizarea asocierii estrogeni-progestative este foarte mic la femeile sănătoase la care se apropie menopauza, dar va crește cu înaintarea în vârstă.

Monoterapia cu estrogeni

Datele provenind din studii controlate randomizate nu au găsit un risc crescut de apariție a BC la femeile cu histerectomie la care se administrează tratament numai cu estrogeni.

Accident vascular cerebral ischemic

Tratamentul cu asocierea estrogeni-progestative și numai cu estrogeni se asociază cu o creștere a riscului de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic de până la 1,5 ori. Riscul relativ nu se modifică cu vârsta sau timpul de la debutul menopauzei. Cu toate acestea, deoarece riscul inițial de apariție a accidentului vascular cerebral este dependent în mare măsură de vârstă, riscul global de apariție a accidentului vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta (vezi pct. 4.8).

Anomalii vizuale

La femeile la care se administrează estrogeni a fost raportată tromboza vasculară retiniană. Dacă apare pierderea bruscă, parțială sau totală, a vederii, sau instalarea bruscă a proptozei, diplopiei sau migrenei tratamentul trebuie întrerupt imediat, până la efectuarea consultului medical. Dacă la examinare se constată edem papilar sau leziuni vasculare retiniene, tratamentul cu estrogeni trebuie întrerupt permanent.

Alte afecțiuni

Estrogenii pot cauza retenție lichidiană și, ca urmare, pacientele cu disfuncție cardiacă sau renală trebuie monitorizate cu atenție.

Femeile cu hipertrigliceridemie pre-existentă trebuie monitorizate cu atenție în timpul tratamentului de substituție cu estrogeni sau substituție hormonală deoarece au fost raportate cazuri rare de creșteri mari ale concentrației plasmatice a trigliceridelor care determină pancreatită în timpul tratamentului cu estrogeni în prezența acestei afecțiuni.

Estrogenii determină creșterea globulinei care leagă hormonii tiroidieni (thyroid binding globulin – TBG), care determină creșterea hormonului tiroidian total circulant, măsurat prin iodul legat de proteine (protein-bound iodine – PBI), valorile T4 (prin analiza cu coloane sau radio-imunologică) sau valorile T3 (prin analiza radio-imunologică). Absorbția T3 pe rezine este scăzută, reflectând valoarea crescută a TBG. Concentrațiile T4 liber și T3 liber nu se modifică. Pot fi crescute valorile serice ale altor proteine de legare precum globulina care leagă hormonii corticoizi (corticoid binding globulin – CBG), globulina care leagă hormonii sexuali (sex-hormone-binding globulin – SHBG), determinând

creșterea corticosteroizilor și, respectiv, a steroizilor sexuali circulanți. Concentrațiile hormonilor activi biologic sau liberi nu se schimbă. Pot fi crescute concentrațiile altor proteine plasmatică (substratul angiotensinogen/reninei, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

Utilizarea TSH nu îmbunătățește funcția cognitivă. Există unele dovezi privind riscul crescut de demență probabilă la femeile care încep utilizarea TSH continuu combinat sau numai cu estrogeni după vârsta de 65 de ani.

Aplicarea de factori de protecție solară

Atunci când se aplică factori de protecție solară la aproximativ o oră după aplicarea Lenzetto, absorbția estradiolului poate fi redusă cu 10%. Nu a fost observat niciun efect asupra absorbției atunci când au fost aplicați factori de protecție solară cu aproximativ o oră înaintea aplicării Lenzetto (vezi pct. 5.2).

Temperatură corporală crescută

A fost studiat efectul temperaturii ambientale crescute și a fost observată o diferență de aproximativ 10% în privința gradului de absorbție a Lenzetto. Nu este de așteptat ca acest efect să fie relevant clinic pentru administrarea zilnică a Lenzetto (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, Lenzetto trebuie utilizat cu prudență în condiții extreme de temperatură, cum sunt expunerea la soare sau sauna.

Copii și adolescenți

După punerea pe piață au fost raportate înmugurire a sânilor și apariția de mase la nivelul sânilor la fete în perioada pre-pubertară, pubertate precoce și ginecomastie și apariția de mase la nivelul sânilor la băieți în perioada pre-pubertară după expunerea neintenționată la Lenzetto. În majoritatea cazurilor afecțiunea s-a remis prin întreruperea expunerii la Lenzetto.

Medicul trebuie atenționat cu privire la posibilitatea expunerii secundare neintenționate la Lenzetto. Medicul trebuie să identifice cauza dezvoltării sexuale anormale la copil. Dacă se stabilește că dezvoltarea sau modificarea neașteptată a sânilor sunt rezultatul expunerii neintenționate la Lenzetto, medicul trebuie să informeze femeia privind utilizarea și manevrarea adecvată a Lenzetto în preajma unui copil. Femeile trebuie să acopere cu îmbrăcăminte locul aplicării Lenzetto dacă este posibil ca o altă persoană (în special un copil) să vină în contact cu locul aplicării. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării Lenzetto dacă nu pot fi îndeplinite condițiile pentru utilizarea în siguranță.

Excipient

Acest medicament conține 65,47 mg de alcool etilic (etanol) per fiecare doză, echivalent cu 72,74%*m/v*. Poate cauza senzație de arsură pe pielea cu leziuni.

Medicamentele care conțin alcool sunt inflamabile. A se păstra la distanță de foc. Trebuie evitate flacăra deschisă, țigara aprinsă sau utilizarea unor dispozitive fierbinți (de exemplu uscătoare de păr) în timpul utilizării dispozitivului, până când spray-ul s-a uscat pe piele.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolismul estrogenilor poate fi crescut prin utilizarea concomitentă de substanțe despre care se cunoaște că induc enzimele care metabolizează medicamentele, mai specific enzimele citocromului P450, cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu: fenobarbital, fenitoină, carbamezapină) și antiinfecțioasele (de exemplu: rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz).

Deși sunt cunoscuți ca inhibitori puternici, ritonavirul și nelfinavirul, prin contrast, prezintă proprietăți inductoare atunci când sunt utilizate concomitent cu hormoni steroizi. Medicamentele pe bază de plante (tradiționale) care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot induce metabolismul estrogenilor (și al progestativelor).

În cazul administrării transdermice efectul de prim pasaj hepatic este evitat și, astfel, TSH cu estrogeni (și progestative) administrați transdermic poate fi mai puțin afectat de inductorii enzimatici decât hormonii administrați pe cale orală.

Din punct de vedere clinic, o metabolizare crescută a estrogenilor și progestativelor poate determina un efect redus și modificări ale tiparului sângerării uterine.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu Lenzetto.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu se recomandă utilizarea Lenzetto în timpul sarcinii. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu Lenzetto tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Rezultatele majorității studiilor epidemiologice efectuate până în prezent relevante în privința expunerii fetale accidentale la estrogeni nu indică niciun efect teratogen sau fetotoxic.

Alăptarea

Nu se recomandă utilizarea Lenzetto în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu Lenzetto privind capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, cu administrarea Lenzetto, efectuat la 454 femei, 80-90% dintre femeile care au fost repartizate la întâmplare pentru a li se administra substanța activă au primit tratament pentru cel puțin 70 de zile și 75-85% dintre femeile care au fost repartizate la întâmplare pentru a li se administra placebo au primit tratament pentru cel puțin 70 de zile.

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, conform clasificării MedDRA: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA 12.0)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate	
Tulburări psihice		Stare de depresie Insomnie	Anxietate Libido redus Libido crescut
Tulburări ale sistemului nervos	Cefălee	Amețeli	Migrene
Tulburări oculare		Tulburări vizuale	Intoleranță la lentilele de contact
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	
Tulburări cardiace		Palpitații	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală Greață	Diaree Dispepsie	Balonări Vărsături

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA 12.0)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Prurit	Eritem nodos Urticarie Iritație la nivelul pielii	Hirsutism Acnee
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie	Spasme musculare
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mastodinie Tensiune la nivelul sânelor Sângerare din uter/vagin, incluzând pătare Metroragie	Tulburări de pigmentare la nivelul sânelor Scurgere din sâni Polip cervical Hiperplazie endometrială Chist ovarian Vaginită	Dismenoree Sindrom asemănător celui premenstrual Mărire a sânelor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem Durere la nivelul axilei	Fatigabilitate
Investigații diagnostice	Creștere ponderală Scădere ponderală	Valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei Hipercolesterolemie	

În plus, din supravegherea după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse:

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Alopecie
- Cloasmă
- Tulburări de pigmentare la nivelul pielii

Riscul de apariție a cancerului de sân

- La femeile la care se administrează tratament cu asocierea estrogeni-progestative pentru mai mult de 5 ani este raportat un risc de până la 2 ori mai mare de a avea cancer de sân diagnosticat.
- Riscul crescut la femeile la care se administrează tratament numai cu estrogeni este mai mic comparativ cu riscul observat la femeile care utilizează asocierea estrogeni-progestative.
- Nivelul riscului depinde de durata utilizării (vezi pct. 4.4).
- Estimările riscului absolut bazate pe rezultatele celui mai mare studiu randomizat, controlat cu placebo (studiul WHI) și ale celei mai ample metaanalize a studiilor epidemiologice prospective sunt prezentate mai jos.

Cea mai amplă metaanaliză a studiilor epidemiologice prospective – Riscul suplimentar estimat de apariție a cancerului de sân după 5 ani de utilizare la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la 1000 femei care nu au utilizat niciodată TSH într-o perioadă de 5 ani (50-54 ani)*	Risc relativ	Cazuri suplimentare la 1000 femei care au utilizat TSH după 5 ani
TSH numai cu estrogeni			
50	13,3	1,2	2,7
TSH cu asocierea estrogeni-progestative			
50	13,3	1,6	8

* Extrase din ratele incidenței înainte de includerea în studiu, din Anglia în 2015 la femei cu IMC 27 (kg/m²).
 Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului de sân diferă în funcție de țara UE, numărul de cazuri suplimentare de cancer de sân se va schimba, de asemenea, proporțional.

Riscul suplimentar estimat de cancer de sân după 10 ani de utilizare la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la 1000 femei care nu au utilizat niciodată TSH într-o perioadă de 10 ani (50-59 ani)*	Risc relativ	Cazuri suplimentare la 1000 femei care au utilizat TSH după 10 ani
TSH numai cu estrogeni			
50	26,6	1,3	7,1
TSH cu asocierea estrogeni-progestative			
50	26,6	1,8	20,8

* Extrase din ratele incidenței înainte de includerea în studiu, din Anglia în 2015 la femei cu IMC 27 (kg/m²).
 Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului de sân diferă în funcție de țara UE, numărul de cazuri suplimentare de cancer de sân se va schimba, de asemenea, proporțional.

Studiul US WHI - Riscul suplimentar de apariție a cancerului de sân după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la 1000 femei în grupul placebo într-o perioadă de 5 ani	Rata riscului & ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 femei care au utilizat TSH într-o perioadă de 5 ani (ÎI 95%)
Tratament numai cu estrogeni CEE			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* ²
Tratament cu asocierea estrogeni-progestative CEE+MPA[‡]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*² Studiul WHI la femei fără uter, care nu au prezentat o creștere a riscului de apariție a cancerului de sân.

‡ Atunci când analiza a fost limitată la femei care nu au utilizat TSH înainte de studiu nu a fost niciun risc crescut aparent pe parcursul primilor 5 ani de tratament: după 5 ani riscul a fost mai mare decât la femeile care nu utilizează tratament.

CEE - Conjugated equine estrogens

MPA – medroxi-progesteron acetat

Riscul de apariție a cancerului endometrial

Femei în postmenopauză care au uter

Riscul de apariție a cancerului endometrial este de aproximativ 5 cazuri la fiecare 1000 femei care au uter și nu utilizează TSH.

La femeile care au uter nu este recomandată utilizarea TSH numai cu estrogeni deoarece crește riscul de apariție a cancerului endometrial (vezi pct. 4.4).

Creșterea riscului de apariție a cancerului endometrial a variat în studiile epidemiologice în funcție de durata utilizării numai de estrogeni și de doza de estrogeni, între 5 și 55 cazuri suplimentare diagnosticate la fiecare 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 50 și 65 de ani.

Adăugarea unui progestativ la tratamentul numai cu estrogeni pentru cel puțin 12 zile la fiecare ciclu poate preveni acest risc crescut. În studiul Million Women utilizarea TSH combinat (secvențial sau continuu) timp de 5 ani nu a determinat creșterea riscului de apariție a cancerului endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cancerul ovarian

Utilizarea TSH cu estrogeni în monoterapie sau în combinația estrogeni-progestative a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de diagnostic de cancer ovarian (vezi pct. 4.4).

O meta-analiză realizată pe baza a 52 de studii epidemiologice a demonstrat un risc crescut de cancer ovarian la femeile care utilizează în prezent TSH, comparativ cu femeile care nu au folosit niciodată TSH (RR 1,43; ÎI 95% 1,31-1,56). În cazul femeilor cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care iau TSH timp de cinci ani, rezultă circa 1 caz suplimentar la 2.000 de utilizatoare. Dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu iau TSH, vor fi diagnosticate cu cancer ovarian circa 2 femei din 2.000 într-o perioadă de 5 ani.

Riscul de apariție a tromboembolismului venos

TSH este asociat cu un risc relativ de 1,3-3 ori mai mare de apariție a tromboembolismului venos (TEV), adică a trombozei venoase profunde sau a embolismului pulmonar. Probabilitatea ca un astfel de eveniment să apară este mai mare în primul an de administrare a TSH (vezi pct. 4.4). Sunt prezentate rezultatele studiului WHI:

Studiile WHI - Riscul suplimentar de apariție a TEV după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la 1000 femei în grupul placebo într-o perioadă de 5 ani	Rata riscului & ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 femei care au utilizat TSH
Numai estrogeni administrați pe cale orală ³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Asocierea estrogeni-progestative administrate pe cale orală			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³ Studiu efectuat la femei fără uter

Riscul de apariție a bolii coronariene

- Riscul de apariție a bolii coronariene este ușor crescut la utilizatoarele TSH cu asocierea estrogeni-progestative după vârsta de 60 de ani (vezi pct. 4.4).

Riscul de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic

- Utilizarea tratamentului numai cu estrogeni și cu asocierea estrogeni-progestative este asociată cu un risc relativ de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic crescut de până la 1,5 ori. Riscul de apariție a accidentului vascular cerebral hemoragic nu este crescut în timpul utilizării TSH.
- Riscul relativ nu depinde de vârstă sau de durata utilizării dar, deoarece riscul inițial este dependent în mare măsură de vârstă, riscul global de apariție a accidentului vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta, vezi pct. 4.4.

Studiile WHI combinate – Riscul suplimentar de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic⁴ după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la 1000 femei în grupul placebo într-o perioadă de 5 ani	Rata riscului & ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 femei care au utilizat TSH într-o perioadă de 5 ani
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁴ Nu s-a făcut nicio diferențiere între accidentul vascular cerebral ischemic și cel hemoragic.

De asemenea, au fost raportate următoarele reacții adverse suplimentare în cazul administrării tratamentului cu estrogeni și/sau progestative: angioedem, reacții anafilactoide/anafilactice, intoleranță la glucoză, depresie, tulburări ale stării de dispoziție, iritabilitate, exacerbare a coreei, exacerbare a epilepsiei, demență (vezi pct. 4.4), exacerbare a astmului bronșic, icter colestatic, incidență crescută a afecțiunilor vezicii biliare, pancreatită, creștere în volum a hemangioamelor hepatice, cloasmă sau melasmă, care pot persista după întreruperea administrării medicamentului; eritem polimorf, erupție hemoragică, pierdere a părului de la nivelul scalpului, artralgiei, galactoree, modificări fibrochistice la nivelul sânului, creștere a volumului leiomiomului uterin, modificare a cantității secreției de la nivelul

colului uterin, modificări ale ectropionului de la nivelul colului uterin, candidoză vaginală, hipocalcemie (afecțiune preexistentă).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

După ingestia acută de doze mari de medicamente care conțin estrogeni nu au fost raportate efecte. Supradozajul cu estrogeni poate cauza greață și vărsături, tensiune la nivelul sânilor, amețeli, durere abdominală, moleșală/fatigabilitate, iar la femei poate apărea sângerare de întrerupere. Tratamentul supradozajului constă în întreruperea administrării Lenzetto și instituirea tratamentului corespunzător al simptomelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormonii sexuali și modulatorii sistemului genital, estrogeni, estrogeni naturali și de semisinteză, codul ATC: G03CA03.

Lenzetto furnizează tratament de substituție estrogenică sistemică prin eliberarea de estradiol, principalul hormon estrogenic secretat de ovare. Componentul activ, 17 β -estradiolul sintetic, este identic din punct de vedere chimic și biologic cu estradiolul secretat la om. Înlocuiește pierderea producției de estrogeni la femeile aflate în menopauză și ameliorează simptomele din menopauză.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atunci când a fost aplicat Lenzetto la nivelul pielii, timpul mediu de uscare a fost de 90 secunde (mediană = 67 secunde).

În cadrul unui studiu cu administrarea de doze multiple, femei aflate în postmenopauză au fost tratate timp de 14 zile cu una, două sau trei pulverizări a 90 microlitri Lenzetto pe fața internă a antebrațului. Concentrațiile serice de estradiol au atins valoarea în platou după 7-8 zile de aplicare a Lenzetto. După administrare dimineața, concentrațiile sangvine au rămas relativ stabile și în intervalul terapeutic pe parcursul perioadei de 24 de ore după administrare, cu valori de vârf între orele 2 AM și 6 AM.

În cadrul unui studiu clinic, femei aflate în postmenopauză au fost tratate timp de 12 săptămâni cu una, două sau trei pulverizări a 90 microlitri Lenzetto pe fața internă a antebrațului și au fost măsurate concentrațiile sangvine de estradiol în săptămâna 4, 8 și 12. Expunerea la estradiol a crescut cu creșterea dozei (una, două, respectiv trei pulverizări), dar creșterea a fost ușor mai puțin decât proporțională cu doza.

Parametrii farmacocinetici ai estradiolului și estronei în cazul administrării de una, două sau trei pulverizări a 90 microlitri Lenzetto au fost examinați ulterior în cadrul unui studiu clinic și sunt descriși în Tabelul 2.

Tabelul 2. Parametrii farmacocinetici în ziua 14 (neajustați față de valorile inițiale)

Parametrul farmacocinetic ¹	Număr de pulverizări Lenzetto per zi		
	1 pulverizare (N=24)	2 pulverizări (N=23)	3 pulverizări (N=24)
Estradiol (pg/ml)			
Cmax	31,2	46,1	48,4
Cmin	10,3	16,4	18,9
Cavg	17,8	28,2	29,5
Estronă (pg/ml)			
Cmax	47,1	58,4	67,4
Cmin	29,0	39,0	44,1
Cavg	35,5	48,7	54,8

¹ Toate valorile sunt exprimate ca medii geometrice.

Un al doilea studiu farmacocinetic a evaluat concentrațiile serice de estradiol la 20 de femei aflate în postmenopauză, tratate timp de 18 zile cu trei pulverizări a 90 microlitri Lenzetto pe fața internă a antebrațului. În cadrul acestui studiu, aplicarea de factori de protecție solară cu o oră înaintea aplicării Lenzetto nu a cauzat nicio diferență semnificativă în absorbția estradiolului. Atunci când s-au aplicat factori de protecție solară la o oră după aplicarea Lenzetto, a fost o reducere a absorbției estradiolului cu aproximativ 10% (vezi pct. 4.4).

Studiile sugerează că, comparativ cu aplicarea pe suprafața interioară a antebrațului, absorbția estradiolului este similară atunci când Lenzetto este aplicat pe pielea de la nivelul coapsei, dar este mai mică atunci când este aplicat pe pielea de la nivelul abdomenului.

Transferul estradiolului în timpul administrării Lenzetto

20 de femei aflate în postmenopauză, care au fost tratate cu trei pulverizări a 90 microlitri estradiol spray transdermic (1,53 mg/doză) pe fața internă a antebrațului, o dată pe zi, au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic în privința riscului de transfer, prin aplicarea antebrațului lor pe fața internă a antebrațului unui bărbat timp de 5 minute, la o oră după tratament. În cadrul studiului clinic, nu a fost observat un transfer semnificativ al estradiolului. Datele privind transferul în decurs de o oră de la aplicare nu sunt disponibile (vezi pct. 4.4).

Temperatură corporală crescută

Un studiu privind biodisponibilitatea a evaluat efectul temperaturii ambientale crescute la 24 de femei sănătoase aflate în postmenopauză prin aplicarea a 2 pulverizări la nivelul antebrațului. În cadrul acestui studiu, temperatura ambientală crescută de 35 °C timp de 4 ore a determinat o rată și un grad al absorbției similare, cu diferențe de aproximativ 10% comparativ cu datele obținute la temperatura camerei.

Femei supraponderale și obeze

Pentru a evalua influența obezității asupra absorbției a fost efectuat un studiu comparativ, cu o singură doză, privind biodisponibilitatea. Studiul a fost efectuat pentru a compara rata și gradul absorbției Estradiol 1,53 mg/doză (90 microlitri) la femei obeze și cu greutate corporală normală în condiții normale de temperatură după aplicarea a două pulverizări la nivelul antebrațului. Pe baza estimărilor punctuale ale valorilor corectate față de valoarea inițială a estradiolului neconjugat și estronei neconjugate, gradul și rata absorbției sunt cu aproximativ 33-38% și 15-17% mai mici, în timp ce valoarea mediană de vârf a absorbției este observată cu 12 până la 14 ore mai devreme. Pentru valoarea totală a estronei corectată față de valoarea inițială, gradul și rata absorbției sunt cu aproximativ 7% mai mici și, respectiv, cu aproximativ 22% mai mari la femeile obeze aflate în postmenopauză. Pentru această probă de analizat, Tmax este întârziat cu aproximativ 6 ore la femeile obeze aflate în postmenopauză.

Distribuție

Estrogenii circulă în sânge legați în proporție mare de globulina care leagă hormonii sexuali (sex-hormone-binding globulin - SHBG) și albumină.

Metabolizare

Estradiolul este convertit reversibil în estronă și ambele pot fi convertite în estriol, care este principalul metabolit prezent în urină. De asemenea, estrogenii sunt supuși recirculării entero-hepatice prin conjugare cu sulfat și glucuronid la nivelul ficatului, secreția biliară în intestin a produșilor de conjugare și hidroliza în intestin urmată de reabsorbție. La femeile aflate în postmenopauză un procent semnificativ din estrogenii circulanți există sub formă de conjugați cu sulfat, în special sulfat de estronă, care servește ca rezervor circulant pentru formarea de estrogeni mai activi.

Eliminare

Estradiolul, estrona și estriolul sunt excretați în urină împreună cu conjugații glucuronid și sulfat. Concentrațiile serice de estradiol, estronă și sulfat de estronă au revenit la valorile dinaintea inițierii tratamentului după mai mult de o săptămână de la întreruperea tratamentului după ce au fost obținute concentrații în platou.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele provenite din studiile convenționale privind toxicitatea generală nu au evidențiat niciun risc suplimentar față de datele prezentate deja în Rezumatul caracteristicilor produsului. Administrarea continuă de lungă durată de estrogeni naturali și sintetici la anumite specii de animale a cauzat creșterea frecvenței de apariție a carcinoamelor la nivelul sânelui, uterului, colului uterin, vaginului, testiculelor și ficatului (vezi pct. 4.4).

Studiile efectuate la animale cu estradiol sau valerat de estradiol au arătat efecte embrioretale chiar și la doze relativ mici, malformații ale aparatului urogenital și feminizare la feteșii de sex masculin.

Octisalatul este inclus în compoziție ca excipient pentru a intensifica traversarea pielii. Octisalatul este folosit de mulți ani pe scară largă în compoziția produselor comerciale cu aplicare la nivelul pielii. Deși nu există multe studii formale privind toxicitatea, este puțin probabil ca octisalatul să prezinte vreun risc special la om deoarece atât toxicitatea acută a octisalului administrat pe cale orală cât și toxicitatea sub-cronică, ca urmare a administrării cutanate sau orale sunt mici. Testele privind fototoxicitatea și alergia de fotocontact efectuate la bărbați au fost negative. Mai mult, testele privind mutagenitatea, clastogenitatea, foto-mutagenitatea și foto-clastogenitatea, care au utilizat sisteme de testare cu culturi bacteriene și tisulare au fost negative.

Sunt puțin probabile efecte ale octisalului asupra reproducerii la om sau acțiuni carcinogenice, pe baza studiilor privind activitatea hormonală și genotoxicitatea efectuate și ținând cont de penetrarea dermică limitată a octisalului, doza relativ mică de octisalat din compoziția acestui medicament (8,5%) și absența oricăror efecte raportate de la vasta utilizare la om în compoziția factorilor de protecție solară și a cosmeticelor.

Studiile privind evaluarea riscului asupra mediului au arătat că substanța activă estradiol hemihidrat poate prezenta un risc pentru mediul acvatic, în special pentru pești.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Octisalat
Alcool etilic 96%.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

A se utiliza în 56 de zile de la prima utilizare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congela.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Conține alcool etilic, care este inflamabil. A se păstra departe de surse de căldură sau flacără deschisă.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluția este ambalată într-un flacon din sticlă prevăzut cu o pompă dozatoare. Ansamblul este inclus într-o carcasă din material plastic cu o deschidere conică sub formă de clopot, care controlează distanța, unghiul și zona de aplicare a pulverizării dozate.

Un flacon este umplut cu 6,5 ml spray transdermic soluție și este conceput pentru a elibera 56 de pulverizări de la prima deschidere.

Mărimi de ambalaj:

Un flacon din plastic a 6,5 ml (56 pulverizări)

3 flacoane din plastic: 3x 6,5 ml (3x56 pulverizări)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

După 56 de pulverizări, flaconul trebuie aruncat chiar dacă a mai rămas soluție în el. Numărul de pulverizări efectuate trebuie marcat utilizând tabelul de pe cutie.

Deoarece în flacoanele goale vor rămâne resturi de medicament, nu trebuie eliminate pe calea reziduurilor menajere. Flacoanele goale trebuie returnate la farmacie pentru a fi distruse.

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13913/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2021