

Состав

действующее вещество: эстрадиол;

1 доза спрея (90 мкл) содержит эстрадиола 1,53 мг (в виде эстрадиола гемигидрата 1,58 мг);

вспомогательные вещества: октисалат (2-этилгексилсалицилат), этанол 96%.

Лекарственная форма

Спрей трансдермальный, раствор.

Основные физико-химические свойства: прозрачный, бесцветный или светло-желтый раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Эстрогены. Простые природные и полусинтетические эстрогены. Эстрадиол.

Код АТХ G03C A03.

Фармакодинамика

Лензетто® - препарат для системной заместительной терапии эстрогенами, при применении которого происходит высвобождение эстрадиола, основного эстрогена, секретируется яичниками. Действующее вещество, синтетический 17β-эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному эстрадиолу человека. Замещает недостаток эстрогенов у женщин в период постменопаузы и смягчает симптомы менопаузы.

Фармакокинетика

Абсорбция

При распылении препарата Лензетто® на кожу среднее время высыхания составляет 90 секунд (медиана 67 секунд). В исследовании многократных доз препарата Лензетто® женщины в постменопаузе получали лечение в течение 14 дней в виде одно-, двух- или трехкратных орошений (по 90 мкл) кожи внутренней поверхности предплечья. Концентрация эстрадиола в сыворотке крови достигала равновесного состояния после 7-8 дней применения препарата Лензетто®.

После утреннего применения в терапевтическом диапазоне доз концентрация в крови оставалась на относительно стабильном уровне в течение 24 часов с максимальными значениями в период между 2 часами ночи и 6 часами утра.

В ходе клинического исследования женщины в постменопаузе получали лечения Лензетто® в течение 12 недель в виде одно-, двух- и трехкратных орошений (по 90 мкл) на кожу внутренней поверхности предплечья. Концентрацию эстрадиола в крови определяли на 4, 8 и 12 неделях. Экспозиция эстрадиола возрастала с увеличением дозы (одно-, двух- и трехразовое орошения соответственно), однако повышение экспозиции было несколько меньше, чем пропорциональное изменение дозы.

Фармакокинетические показатели эстрадиола и эстрогена при одно-, двух- и трехкратном орошении препаратом Лензетто® (по 90 мкл) были дополнительно изучены в ходе клинического исследования. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Значения фармакокинетических показателей на 14 день применения (не скорректированные относительно исходного значения)

ФК показатель ¹	Количество ежедневных распылений препарата Лензетто®		
	1 распыления (N = 24)	2 распыления (N = 23)	3 распыления (N = 24)
Эстрадиол (пг/мл)			
C _{max}	31,2	46,1	48,4
C _{min}	10,3	16,4	18,9
C _{avg}	17,8	28,2	29,5
Эстрон (пг/мл)			
C _{max}	47,1	58,4	67,4
C _{min}	29,0	39,0	44,1
C _{avg}	35,5	48,7	54,8

1 Все значения представлены в виде средних геометрических

Во втором Фармакокинетические исследования была проведена оценка концентрации эстрадиола в сыворотке 20 женщин в период постменопаузы, которые получали в течение 18 дней по три дозы (по 90 мкл) препарата Лензетто® на кожу внутренней поверхности предплечья. В данном исследовании нанесения солнцезащитного средства за один час до применения

препарата Лензетто® не оказывали существенного влияния на степень всасывания эстрадиола. В случае нанесения солнцезащитного средства через час после применения препарата Лензетто® степень всасывания эстрадиола снижалась примерно на 10% (см. Раздел «Особенности применения»).

Результаты исследований степени всасывания препарата в зависимости от места нанесения показывают, что всасывание эстрадиола при нанесении Лензетто® на участки кожи бедер можно сравнить со степенью всасывания с поверхности кожи предплечий, однако оно ниже, чем при нанесении на кожу живота.

Оценка переноса эстрадиола при применении препарата Лензетто®

В ходе клинического исследования 20 женщин в период постменопаузы получали лечение эстрадиолом в форме трансдермального спрея путем трехкратных орошений по 90 мкл (1,53 мг/доза) участков кожи внутренней поверхности предплечья один раз в сутки. В рамках данного исследования оценивали риск переноса эстрадиола вследствие соприкосновения их предплечья в течение 5 минут к внутренней поверхности предплечья мужчин через час после применения препарата. В ходе исследования значимой передачи эстрадиола обнаружено не было. Отсутствует информация о выраженности переноса эстрадиола в пределах одного часа после применения препарата (см. Раздел «Особенности применения»).

Повышение температуры кожных покровов

В рамках исследований сравнения биодоступности проводилась оценка влияния температуры окружающей среды на степень всасывания эстрадиола у 24 женщин в период постменопаузы при двукратном распылении препарата на кожу внутренней поверхности предплечья. В данном исследовании при повышении температуры окружающей среды до 35 ° C в течение 4 часов было зарегистрировано значение скорости и степени всасывания эстрадиола, сопоставимые (различия на уровне 10%) с данными, полученными при комнатной температуре.

Женщины с избыточной массой тела и ожирением

Для оценки влияния ожирения на степень всасывания при однократном применении было проведено сравнительное исследование биодоступности. Исследования проводились для сравнения скорости и степени всасывания эстрадиола в форме спрея 1,53 мг/доза (90 мкл) у женщин с ожирением и с нормальной массой тела при нормальной температуре после двух распылений препарата на кожу внутренней поверхности предплечья. Учитывая точечные оценки скорректированных относительно исходных значений уровней

неконъюгированного эстрадиола и неконъюгированного эстрона, степень и скорость всасывания примерно на 33-38% и 15-17% были ниже, тогда как медианный максимальный уровень всасывания был достигнут ранее на 12- 14 часов. С учетом скорректированного по исходным значениям общего уровня эстрона степень всасывания был примерно на 7% ниже, а скорость - примерно на 22% выше у женщин с ожирением в период постменопаузы. Показатель T_{max} был больше на 6 часов у женщин с ожирением в периоде постменопаузы.

Распределение

Эстрогены в крови преимущественно связываются с глобулином, связывающим половые гормоны (SHBG), и альбумином.

Метаболизм

Эстрадиол обратимо конвертируется в эстрон, а оба соединения могут превращаться в эстриол (основной метаболит, который выводится с мочой). Эстрогены также подвергаются энтерогепатической рециркуляции путем сульфатирования и конъюгации с глюкуроновой кислотой в печени, секретиции конъюгатов с желчью в тонкую кишку с последующим гидролизом в кишечнике и реабсорбцией. У женщин в период постменопаузы значительная часть циркулирующих в крови эстрогенов представлена сульфатных конъюгатов, в частности сульфатом эстрона, которые являются циркулирующим резервуаром для формирования более активных эстрогенов.

Вывод

Эстрадиол, эстрон и эстриол выводятся с мочой в виде сульфатных конъюгатов и конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Концентрации в сыворотке крови эстрадиола, эстрона и сульфата эстрона возвращаются к исходным уровням в пределах более чем одной недели после отмены препарата когда состояние равновесия был достигнут.

Показания

Применять для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при наличии симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в период постменопаузы (у женщин с отсутствием менструальных кровотечений в течение не менее 6 месяцев или женщин с хирургической менопаузой с сохраненной или удаленной маткой).

Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Противопоказания

- Диагностирован или подозреваемый рак молочной железы или наличие данного заболевания в анамнезе
- установлена или подозреваемая Эстрогензависимые злокачественная опухоль или наличие данного заболевания в анамнезе (в т. ч. рак эндометрия)
- вагинальное кровотечение неустановленной этиологии;
- нелеченная гиперплазия эндометрия
- венозные тромбоэмболические заболевания в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии)
- диагностированы тромбофилических расстройства (например дефицит протеина С, протеина S или антитромбина см. раздел «Особенности применения»);
- артериальные тромбоэмболические заболевания в анамнезе или в настоящее время (в том. ч. стенокардия, инфаркт миокарда);
- острые заболевания печени или заболевания печени в анамнезе, если показатели функции печени не нормализовались;
- порфирия;
- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Метаболизм эстрогенов может расти при одновременном применении веществ, которые являются индукторами ферментов лекарственного метаболизма, в частности ферментов цитохрома P450, таких как противоэпилептические средства (например фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин) и антибиотики (например рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).

Ритонавир и нелфинавир, хотя и известны как мощные ингибиторы, при одновременном применении с нестероидными гормонами проявляют индуцирующие свойства. Растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), могут стимулировать метаболизм эстрогенов (и прогестагенов).

Поскольку при трансдермального применении отсутствует эффект «первого прохождения» через печень, то предназначены подобным образом эстрогены (и прогестагены) при заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в меньшей степени подвергаются воздействию индукторов ферментов, чем при применении внутрь.

Клинически повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению эффективности препарата и изменения характера маточного кровотечения.

Исследования лекарственных взаимодействий с препаратом Лензетто® не проводилось.

Особенности применения

Для лечения симптомов постменопаузы ЗГТ назначают только тогда, когда имеются симптомы существенно влияют на качество жизни женщины. Во всех случаях необходима тщательная оценка риска и преимуществ как минимум один раз в год. ЗГТ следует продолжать до тех пор, пока преимущества от применения перевешивают риски.

Есть ограниченные данные о рисках, связанных с ЗГТ при лечении ранней менопаузы. Поскольку абсолютный риск у молодых женщин ниже, соотношение пользы и риска для них может быть более благоприятным, чем для женщин старшего возраста.

Медицинское обследование/динамическое наблюдение

Перед началом или возобновлением ЗГТ следует собрать полный медицинский и семейный анамнез и провести медицинское обследование (включая обследование органов малого таза и молочных желез) с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. В ходе лечения рекомендуется проводить периодические осмотры, частоту и характер которых необходимо подбирать индивидуально для каждой пациентки. Женщинам нужно сообщать врачу об изменениях в молочных железах (см. Ниже раздел «Рак молочной железы»). Согласно принятым нормам скрининга следует проводить специальные исследования, в т.ч. маммографию, с учетом индивидуальных клинических показаний.

Состояния, требующие наблюдения

Пациентки должны находиться под тщательным наблюдением врача при наличии теперь или в прошлом и в случае обострения во время беременности или предыдущей гормональной терапии нижеуказанных состояний. Необходимо принимать во внимание, что при лечении препаратом Лензетто® указанные состояния могут восстанавливаться или становиться более выраженными, особенно:

- лейомиома (миома матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбоэмболических заболеваний (см. ниже);

- факторы риска эстрогензависимых опухолей, например рак молочной железы у
- родственников первой степени родства;
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (в том. ч. гепатоцеллюлярная аденома)
- сахарный диабет с ангиопатия или без нее;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрень или (сильные) головные боли
- системная красная волчанка,
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. ниже);
- эпилепсия
- бронхиальная астма;
- отосклероз.

Причины немедленного прекращения терапии

Терапию следует прекратить при выявлении противопоказаний и при таких состояниях:

- желтуха или нарушение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- появление мигренеподобной головной боли;
- беременность.

Гиперплазия и рак эндометрия

У женщин с сохраненной маткой риск развития гиперплазии и рака эндометрия повышается при длительном приеме эстрогенов в качестве монотерапии. При этом в зависимости от продолжительности лечения и дозы эстрогена риск рака эндометрия повышается в 2-12 раз по сравнению с таковым у женщин, не получавших гормоны (см. Раздел «Побочные реакции»). После прекращения терапии риск может оставаться высоким в течение не менее 10 лет.

Добавление прогестагенов циклически в течение минимум 12 дней в месяц/28-дневный цикл или непрерывная комбинированная терапия эстрогенами и прогестагеном у женщин с сохраненной маткой предупреждает повышение риска, связанного с ЗГТ только эстрогенами.

Уменьшение риска поражения эндометрия при дополнительном назначении прогестагенов на фоне применения препарата Лензетто® не изучали.

Прорывное кровотечение и мажущие выделения иногда наблюдаются в первые несколько месяцев лечения. Если прорывное кровотечение и мажущие выделения отмечаются через некоторое время после начала терапии или

продолжаются после прекращения лечения, то необходимо провести обследование для выявления причины, которое может включать биопсию эндометрия для исключения злокачественного новообразования в эндометрии.

Эстрогенная стимуляция в режиме монотерапии может приводить к предраковым или злокачественных трансформаций очагов эндометриоза, которые остались. Таким образом, необходимость дополнительного включения прогестагенов в схемы заместительной терапии эстрогенами следует рассматривать для женщин, которым проведено гистерэктомию через эндометриоз, если есть остаточные очаги эндометриоза.

Рак молочной железы

Известно, что у женщин, принимающих эстроген в сочетании с прогестагена или только эстроген для ЗГТ, существует повышенный риск рака молочной железы, который зависит от продолжительности ЗГТ.

Комбинированная эстроген-прогестагенов терапия

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования WHI (Инициатива по охране здоровья женщин), а также метаанализа проспективных эпидемиологических исследований показали повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные эстроген-прогестаген препараты с целью ЗГТ. Существенное увеличение риска наблюдалось примерно через 3 (1-4) года после начала лечения (см. Раздел «Побочные реакции»).

Применение эстрогенов в качестве монотерапии

В ходе исследования WHI не было отмечено повышения риска развития рака молочной железы у женщин с удаленной маткой, которые получают ЗГТ только на основе эстрогена. В большинстве наблюдательных исследований было отмечено некоторое повышение риска рака молочной железы, который был ниже, чем у женщин, получавших эстроген-прогестагенов терапию (см. раздел «Побочные реакции»).

Результаты большого метаанализа показали, что после прекращения лечения повышенный риск уменьшается со временем, а время, необходимое для возвращения к исходному уровню, зависит от продолжительности предварительного применения ЗГТ. Если ЗГТ применяли более 5 лет, риск может сохраняться в течение 10 лет и более.

При ЗГТ, особенно при комбинированном применении эстрогена и прогестагена, наблюдается увеличение маммографической плотности на снимках, может

затруднять рентгенологическую диагностику рака молочной железы.

Рак яичников

Частота рака яичников гораздо ниже частоты рака молочной железы.

Эпидемиологические данные большого метаанализа обнаружили несколько повышенный риск у женщин, принимающих как ЗГТ только эстроген или комбинированные эстроген-прогестаген препараты. Такой риск возрастает в течение 5 лет применения и постепенно уменьшается после прекращения лечения.

Некоторые другие исследования, включая WHI, позволяют предположить, что длительное применение комбинированных препаратов ЗГТ может быть связано с таким же или чуть меньшим риском (см. Раздел «Побочные реакции»).

Венозная тромбоэмболия

- При ЗГТ риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен или легочной тромбоэмболии повышается в 1,3-3 раза. Вероятность такого осложнения в первый год ЗГТ выше, чем в последующие (см. Раздел «Побочные реакции»).
- Пациентки с диагностированными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск ВТЭ. ЗГТ может повысить этот риск. Поэтому ЗГТ противопоказана данной группе пациенток (см. Раздел «Противопоказания»).
- К общепризнанным факторам риска ВТЭ относятся: применение эстрогенов, пожилой возраст, большие хирургические операции, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$), беременность/послеродовой период, системная красная волчанка (СКВ) и онкологические заболевания. Не существует единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ. Необходимо принимать меры по предотвращению ВТЭ у всех пациенток в послеоперационный период. Если предполагается длительная иммобилизация после планового оперативного вмешательства, рекомендуется временно прекратить ЗГТ за 4-6 недель до операции. Возобновление лечения возможно только после полного восстановления двигательной активности.
- Женщинам, у которых нет ВТЭ в личном анамнезе, но родственники I степени родства в анамнезе тромбоз в молодом возрасте, следует предложить обследование после подробной консультации по его ограничений (при скрининге оказывается только часть тромбофилических нарушений).

ЗГТ противопоказана, если было обнаружено тромбофилических нарушение, не связанное с тромбозами, у других членов семьи или если это тяжелое нарушение (например дефицит антитромбина, дефицит протеина S, протеина C или комбинация нарушений).

- При решении вопроса о назначении ЗГТ требуется тщательная оценка соотношения польза/риск у женщин, которые постоянно получают антикоагулянтную терапию.
- При развитии ВТЭ после начала лечения прием препарата следует прекратить. При появлении первых возможных симптомов тромбоэмболии (например болезненный отек нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка) пациентка должна немедленно обратиться к врачу.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В рандомизированных контролируемых исследованиях не было получено доказательств, что ЗГТ (эстроген в качестве монотерапии или в комбинации с прогестагенами) защищает от развития инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее.

Комбинированная эстроген-прогестагенов терапия

Относительный риск ИБС в период лечения комбинированными препаратами для ЗГТ незначительно повышается. Поскольку выходной абсолютный риск развития ИБС в значительной степени зависит от возраста пациента, частота дополнительных случаев ИБС у женщин, получающих ЗГТ комбинированными препаратами, очень низкая в группе здоровых женщин в возрасте, близком к началу менопаузы, но растет с возрастом.

Применение эстрогенов в качестве монотерапии

В ходе рандомизированных контролируемых исследований не было отмечено повышения риска развития ИБС у женщин после гистерэктомии, которые получают ЗГТ только на основе эстрогенов.

Ишемический инсульт

Риск ишемического инсульта при терапии комбинированными эстроген-прогестагенов препаратами и только эстрогенами повышается в 1,5 раза. Относительный риск зависит от возраста пациента или продолжительности менопаузы. Однако известно, что исходный риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, поэтому общий риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, повышается с возрастом (см. Раздел «Побочные реакции»).

Нарушение зрения

У женщин, получающих лечение эстрогенами, были описаны случаи тромбоза сосудов сетчатки. Применение препарата следует немедленно прекратить, если по результатам объективного обследования было выявлено внезапную полную или частичную потерю зрения или внезапное развитие проптоз, диплопии или мигрени. В случае выявления отека диска зрительного нерва или повреждения сосудов сетчатки лечение эстрогенами следует полностью отменить.

Другие состояния

Эстрогены способствуют задержке жидкости, поэтому пациентки с сердечной или почечной недостаточностью нуждаются в тщательном наблюдении.

Женщинам с гипертриглицеридемией требуется тщательное наблюдение в течение заместительной терапии эстрогенами или комбинированной ЗГТ, поскольку в случае применения эстрогенов при гипертриглицеридемии наблюдались единичные случаи повышения уровня триглицеридов в плазме крови с последующим развитием панкреатита.

Эстрогены повышают уровень тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), что приводит к повышению суммарного уровня в крови тиреоидных гормонов, который измеряется по уровням связанного с белками йода (РВІ), Т4 (методом колоночной хроматографии или методом радиоимуноанализу) или Т3 (методом радиоимуноанализу). Снижение интенсивности захвата Т3 смоллой отражает повышение уровня ТСГ. Концентрации свободного Т4 и свободного Т3 не меняются. Возможно повышение уровней других связывающих протеинов в плазме, например кортикостероидсвязывающего глобулина (КЗГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению уровня циркулирующих ГКС и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Могут повышаться уровни других белков плазмы (субстрата ангиотензина/ренина, альфа-1-антитрипсина, церулоплазмина).

ЗГТ не улучшает когнитивные функции. Существуют некоторые доказательства повышенного риска развития деменции у женщин, которые начали непрерывную комбинированную ЗГТ или ЗГТ только эстрогеном в возрасте 65 лет.

Нанесение солнцезащитных средств на кожу

В случае нанесения солнцезащитных средств на кожу примерно через час после применения препарата Лензетто® степень всасывания эстрадиола может снизиться на 10%. В случае нанесения солнцезащитных средств на кожу примерно за час до применения препарата Лензетто® влияния на степень всасывания эстрадиола обнаружено не было (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Повышение температуры кожи

Было изучено влияние повышения температуры окружающей среды при применении препарата Лензетто®, для степени всасывания эстрадиола было зарегистрировано отличие на уровне 10%. Данный эффект не был клинически значимым в случае ежедневного применения препарата Лензетто® (см. Раздел «Фармакокинетика»). Однако препарат Лензетто® следует применять с осторожностью при повышенной температуре окружающей среды (сауна, загар).

Дети

В пострегистрационных сообщениях были описаны случаи набухание и увеличение молочных желез у девушек подросткового возраста, признаки преждевременного полового созревания, гинекомастии и размеров грудных желез у мальчиков подросткового возраста после непреднамеренного вторичного воздействия препарата Лензетто®. В большинстве случаев выявлены изменения исчезали после прекращения воздействия препарата Лензетто®.

Врачу следует уделять особое внимание непредумышленном вторичном влиянии препарата Лензетто®. Врач должен установить причины аномального полового развития ребенка. В случае выявления изменений молочных желез, возникшие в результате непреднамеренного воздействия препарата Лензетто® врач должен дополнительно проконсультировать женщин о правилах использования и обращения с препаратом Лензетто® при контакте с детьми. Женщины должны закрывать зону нанесения спрея одеждой, если существует вероятность контакта другого лица с этой зоной (особенно детей). При невозможности обеспечения безопасности применения препарата Лензетто® следует рассмотреть вопрос о его отмене.

Вспомогательные вещества

Это лекарственное средство содержит 65,47 мг этилового спирта (этанол 96%) в каждой дозе, эквивалентно 72,74% масса/объем. Это может привести к жжению на пораженном участке кожи.

Жидкости, содержащие этиловый спирт, являются огнеопасными. Следует избегать контакта с огнем, открытым пламенем, не курить и не применять такие приборы, как фен, до полного высыхания дозы спрея.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследование влияния препарата на способность управлять транспортным средством или работать с механизмами не проводились.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Препарат Лензетто® не показан для применения в период беременности. Если беременность наступила во время терапии препаратом Лензетто®, лечение следует немедленно прекратить.

Результаты большинства проведенных на сегодня эпидемиологических исследований, относящихся к случайного воздействия эстрогенов на плод, свидетельствуют об отсутствии тератогенного и фетотоксического эффектов.

Кормления грудью. Препарат Лензетто® не показан для применения в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Дозы

Лензетто® применяется 1 раз в сутки в режиме монотерапии или в непрерывном последовательном режиме (в сочетании с прогестагена).

Одну фиксированную дозу спрея наносят 1 раз в сутки (начальная доза) на сухую и неповрежденную кожу предплечья. Дозу можно увеличить до двух нанесений в сутки на кожу предплечья в зависимости от выраженности клинического ответа пациентки. Повышение дозы должно основываться на степени выраженности симптомов постменопаузы, при этом это возможно как минимум через 4 недели непрерывного лечения Лензетто®. Максимальная суточная доза - 3 нанесения (4,59 мг/сут) на кожу предплечья. Решение о повышении дозы принимает врач. Пациенткам, которые испытывают трудности при нанесении в назначенной дозе на отдельные участки предплечья, не перекрывая их, препарат Лензетто® можно наносить на участки кожи другого предплечья или на участки кожи внутренней поверхности бедра. Препарат Лензетто® следует применять ежедневно в одно и то же время.

Для начала и продолжения лечения симптомов постменопаузы следует назначить самую низкую эффективную дозу на кратчайшие сроки (см. Раздел «Особенности применения»).

Если симптомы постменопаузы не снижаются после повышения дозы, пациентке следует вернуться к применению препарата в предыдущей дозе.

Пациентки должны периодически проходить клиническое обследование (например, каждые 3 или 6 месяцев) для определения целесообразности продолжения лечения (см. Раздел «Особенности применения»).

В случае назначения препарата, содержащего эстроген, женщинам в период постменопаузы с сохраненной маткой следует также начинать лечение прогестагеном, утвержденным как средство для комбинированной эстроген-прогестагенов терапии, для снижения риска развития рака эндометрия. Следует назначать только прогестагены, которые зарегистрированы в качестве средств для комбинированной эстроген-прогестагенов терапии.

Женщины с сохраненной маткой

Женщинам с сохраненной маткой препарат следует назначать в комбинации с прогестагеном, утвержденного как средство для эстроген-прогестагенов терапии в непрерывном последовательном режиме лечения с непрерывным применением эстрогенов. Прогестаген применяют не менее 12-14 дней в ходе каждого 28-дневного цикла в последовательном режиме дозирования.

Пациенткам, которые ранее не получали заместительную гормональную терапию, а также пациенткам, которые переходят из других видов ЗГТ (циклической, непрерывной или постоянной комбинированной), нужно дать рекомендации по правильному началу лечения.

В период применения эстрогенов в комбинации с прогестагеном могут возникать прорывные кровотечения. Новый 28-дневный цикл лечения начинают без перерыва в применении препаратов.

Женщины с удаленной маткой

Если у женщины ранее не был диагностирован эндометриоз, то дополнительное применение прогестагена женщинам с удаленной маткой не рекомендуется.

Повышение температуры кожи

Было изучено влияние повышения температуры окружающей среды при применении препарата Лензетто®, однако клинически значимых различий в степени всасывания Лензетто® обнаружено не было. Однако лекарственное средство Лензетто® следует применять с осторожностью при повышенной температуре окружающей среды (сауна, загар).

Нанесение солнцезащитных средств на кожу

При нанесении солнцезащитных средств на место аппликации препарата примерно через час после применения препарата Лензетто® степень

всасывания эстрадиола может снизиться на 10%. У женщин, использующих солнцезащитные средства за час до нанесения препарата Лензетто®, никакого влияния на всасывание препарата Лензетто® не наблюдалось (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Избыточная масса тела и ожирение

Есть ограниченные данные, указывающие на то, что степень всасывания препарата Лензетто® может снижаться у женщин с избыточной массой тела и у женщин с ожирением. В ходе лечения может потребоваться коррекция дозы препарата Лензетто®. Изменение дозы следует согласовать с врачом.

В случае операции

В случае операции пациентка должна сообщить хирургу, применяющий Лензетто®. Применение Лензетто® следует прекратить примерно за 4-6 недель до операции, чтобы уменьшить риск тромбоза. С разрешения врача применения Лензетто® можно восстановить.

Пропуск дозы

Если женщина забыла применить препарат в обычное время, необходимо применить спрей, как только об этом будет упомянуто, и затем на следующий день продолжить применение препарата в обычном режиме. Если время нанесения следующей дозы практически приблизился пропущенную дозу следует наносить, а дожидаться времени нанесения следующей дозы и применить ее в обычное время. Если пропущено применения одной или более доз, перед нанесением на кожу следует сделать одно распыление, не снимая крышку с аппликатора. Если пациентка забывает применить препарат, то это повышает риск возникновения прорывных кровотечений и мажущих кровянистых выделений.

Способ применения

Флакон содержит 56 доз препарата. 1 доза спрея составляет 90 мкл. Количество примененных распылений рекомендуется отмечать в таблице на картонной упаковке. флакон следует утилизировать после применения 56 доз препарата, даже если в нем остался раствор.

Суточная доза - 1 нанесения фиксированной дозы спрея на внутреннюю поверхность предплечья. Если предназначена суточная доза составляет две или три фиксированных дозы, наносить их следует на соседние участки сухой и здоровой кожи внутренней поверхности руки между локтем и запястьем (одна за другой, не перекрывая их) площадью около 20 см². Следует подождать примерно

2 минуты для полного высыхания раствора. Если это невозможно, следует наносить спрей на внутреннюю поверхность бедра. Лензетто® не следует наносить на травмированную или поврежденную кожу. НЕ массируйте и не втирайте Лензетто® в кожу.

Как применить Лензетто®

Прежде чем применять новый аппликатор впервые, необходимо трижды нажать на кнопку (активатор), распыляя раствор в крышку, не снимая ее с аппликатора. Контейнер следует держать в вертикальном положении. Нажмите на кнопку аппликатора три раза большим или указательным пальцем. Спрей готов к применению.

НЕ СЛЕДУЕТ проводить подобные действия с аппликатором перед каждым применением. Так следует поступать только в начале использования нового флакона. Если Вы пропустили одну или несколько доз, подготовьте аппликатор в соответствии с инструкциями, приведенными в разделе «Пропуск дозы».

Убедитесь в том, что вы будете распылять препарат на здоровую, сухую и чистую кожу.

Для распыления суточной дозы снимите крышку с аппликатора и, удерживая контейнер в вертикальном положении, направьте специальный конический купольный отверстие на обрабатываемый участок кожи.

Возможно, Вам потребуется сместить руку или плотнее прижать специальный конический купольный отверстие, чтобы между ним и кожей не осталось свободного промежутка.

Нажмите на кнопку аппликатора один раз. Кнопку следует всегда нажимать полностью и удерживать перед отпуском.

При необходимости повторного распыления сдвиньте конический купольный отверстие флакона вдоль руки таким образом, чтобы он располагался рядом с уже обработанной участком кожи. Нажмите на кнопку аппликатора один раз.

В случае необходимости третьего распыления снова переместите конический купольный отверстие флакона вдоль руки и нажмите на кнопку аппликатора один раз.

Если при втором или третьем применении спрея невозможно будет нанести препарат на внутреннюю поверхность предплечья одной руки, вы можете распылить его на внутреннюю поверхность второго предплечья. Если у вас

возникли проблемы с установкой конического купольного отверстия на внутреннюю поверхность предплечья, или вам неудобно использовать спрей на предплечье, вы можете распылить препарат на внутреннюю поверхность бедра.

После завершения приема препарата Лензетто® всегда закрывайте крышкой аппликатор.

Если Вы применяете препарат согласно инструкции, независимо от формы или рисунка пятна, оставленного препаратом на коже после его нанесения, при каждом применении на кожу будет наноситься одинаковое количество препарата.

Не следует применять Лензетто® на кожу молочных желез или любой участок у молочных желез.

После высыхания спрея женщины должны закрыть одеждой обработанные участки кожи, чтобы исключить контакт с ними других лиц. Зоны нанесения не должны подвергаться воздействию воды в течение 60 минут. Если спрей попал на другие участки кожи (например, кисть руки), их следует немедленно промыть с мылом. Другим лицам не следует касаться участков нанесения в течение 60 минут после нанесения препарата.

Не позволяйте детям прикасаться к участкам предплечий с нанесенным спреем Лензетто®. Если ребенок коснулся той части руки, куда был нанесен препарат Лензетто®, нужно как можно быстрее вымыть с мылом участок кожи ребенка с которой происходил контакт.

Не позволяйте домашним животным облизывать или кусать участок кожи, обработанную препаратом Лензетто®. Небольшие домашние животные могут быть особенно восприимчивыми к действию эстрогенов, содержащиеся в препарате Лензетто®. Обратитесь к ветеринару в случае обнаружения в своей домашнего животного признаков увеличения молочных желез/сосков и/или отежности вульвы или иных нарушений.

В исследованиях степени всасывания эстрадиола в зависимости от места нанесения было обнаружено, что при нанесении Лензетто® на внутреннюю поверхность предплечья степень всасывания был сходным с таковым при нанесении на внутреннюю поверхность бедер, но был ниже, чем после нанесения на кожу живота.

Дети

Препарат Лензетто® не показан для применения у детей.

Передозировка

После приема высоких доз препаратов, содержащих эстрогены, выраженных эффектов зарегистрировано не было. При передозировке эстрогенов у женщин могут возникать тошнота и рвота, болезненность молочных желез, головокружение, боль в животе, сонливость/ощущение усталости и кровотечения отмены. Лечение передозировки заключается в отмене препарата Лензетто® и назначении соответствующей симптоматической терапии.

Побочные реакции

В ходе 12-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования препарата Лензетто® с участием 454 женщин 80-90% пациенток, рандомизированных для применения активного вещества, получавших терапию как минимум в течение 70 дней и 75-85% пациенток, рандомизированных в группу плацебо, получали терапию как минимум в течение 70 дней.

Побочные реакции приведены по системе классов и органов и частотой по MedDRA: часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечастые (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), редкие (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$).

Таблица 2. Зарегистрированные побочные реакции

Класс систем органов	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Одиночные ($\geq 1/10\ 000$ до $1/1000$)
Со стороны иммунной системы		реакции гиперчувствительности	
Со стороны психики		Подавленное настроение, бессонница	Тревожность, снижение либидо, повышение либидо
Со стороны нервной системы	Головная боль	головокружение	Мигрень
Со стороны органов слуха и равновесия		Вертиго	
Со стороны органов зрения		нарушение зрения	Непереносимость контактных линз

Со стороны сердца		Ощущение учащенного сердцебиения	
Со стороны сосудов		артериальная гипертензия	
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе, тошнота	Диарея, диспепсия	Вздутие живота, рвота
Со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, з	Узловатая эритема, крапивница, раздражение кожи	Гирсутизм, акне
Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани		миалгия	мышечные спазмы
Со стороны половых органов и молочных желез	Боль в молочных железах, набухание молочных желез, маточные кровотечения/вагинальные кровотечения, включая мажущие выделения, метроррагия	Изменение цвета кожи в области молочных желез, выделения из сосков, полип шейки матки, гиперплазия эндометрия, кисты яичника, вагинит	Дисменорея, предменструальный синдром, увеличение молочных желез
Данные лабораторных и инструментальных исследований	Увеличение массы тела, уменьшение массы тела	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение концентрации холестерина в крови	
Общие расстройства и нарушения в месте применения		Отек, боль в подмышечной области	повышенная утомляемость

Кроме того, в рамках постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы следующие побочные реакции.

Со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция, хлоазма, изменение цвета кожи.

Риск развития рака молочной железы

- У женщин, принимающих комбинированные препараты эстрогена и прогестерона более 5 лет, риск развития рака молочной железы в 2 раза выше.
- Повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих эстроген в качестве монотерапии, меньше, чем при применении комбинированных эстроген-прогестеронов препаратов.
- Степень риска зависит от продолжительности лечения (см. Раздел «Особенности применения»).

Оценки абсолютных рисков по результатам крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (WHI) и крупнейшего метаанализа проспективных эпидемиологических исследований приведены ниже.

Таблица 3. Самый метаанализ проспективных эпидемиологических исследований: ожидаемый дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет лечения у женщин с индексом массы тела (ИМТ) 27 (кг/м²)

Возраст женщины в начале ЗГТ (годы)	Количество случаев на 1000 женщин, никогда не получавших ЗГТ в течение 5 лет (50-54 года) *	Отношение рисков	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, получавших ЗГТ, после 5 лет лечения
ЗГТ только на основе эстрогенов			
50	13.3	1,2	2.7
Комбинированная эстроген-прогестеронов терапия			
50	13.3	1,6	8,0

* На основе заболеваемости женщин с ИМТ 27 (кг/м²) в Англии в 2015 году.

Примечание: поскольку заболеваемость раком молочной железы отличается в странах ЕС, количество дополнительных случаев рака молочной железы также изменяется пропорционально.

Таблица 4. Ожидаемый дополнительный риск рака молочной железы после 10 лет лечения у женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

Возраст женщины в начале ЗГТ (годы)	Количество случаев на 1000 женщин, никогда не получавших ЗГТ в течение 10 лет (50-59 лет) *	Отношение рисков	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, получавших ЗГТ, после 10 лет лечения
ЗГТ только на основе эстрогенов			
50	26,6	1,3	7,1
Комбинированная эстроген-прогестагенов терапия			
50	26,6	1,8	20,8
* На основе заболеваемости женщин с ИМТ 27 (кг/м2) в Англии в 2015 году. Примечание: поскольку заболеваемость раком молочной железы отличается в странах ЕС, количество дополнительных случаев рака молочной железы также изменяется пропорционально.			

Таблица 5. Исследование WHI в США: дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет лечения

Возрастной диапазон (годы)	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо в течение 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, получавших ЗГТ в течение 5 лет (95% ДИ)
Применение эстрогенов в качестве монотерапии (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*2
Эстроген и прогестагены (CEE + MPA) ‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

*2 Группа женщин в исследовании WHI с удаленной маткой, у которых не выявлено повышение риска рака молочной железы.

‡ Когда анализ был ограничен женщинами, которые никогда не получали ЗГТ до включения в исследование, не было выявлено повышение риска в первые 5 лет лечения; после 5 лет риск был выше, чем у женщин, когда-либо получавших ЗГТ.

CEE - конъюгированный конский эстроген

MPa - медроксипрогестерона ацетат

Риск развития рака эндометрия

Женщины в постменопаузе с сохраненной маткой

Риск рака эндометрия составляет примерно 5 случаев на каждые 1000 женщин с сохраненной маткой, которые не получают ЗГТ.

Женщинам с сохраненной маткой не рекомендуется применение препаратов ЗГТ, содержащие только эстроген, поскольку это повышает риск развития рака эндометрия (см. Раздел «Особенности применения»).

В зависимости от продолжительности монотерапии эстрогенами и дозы эстрогена повышение риска рака эндометрия по результатам эпидемиологических исследований варьирует от 5 до 55 дополнительно диагностированных случаев на каждые 1000 женщин в возрасте 50-65 лет.

Добавление прогестагенов к монотерапии эстрогенами в течение минимум 12 дней за цикл может предотвратить это повышению риска. В исследовании MWS применения комбинированной (последовательной или непрерывной) ЗГТ в течение пяти лет не повышало риск рака эндометрия (ВР 1,0 [0,8-1,2]).

Рак яичников

Применение монотерапии эстрогенами или комбинированной терапии эстрогенами и прогестагенами связанные с небольшим повышением риска выявления рака яичников (см. Раздел «Особенности применения»). Метаанализ 52 эпидемиологических исследований указывает на повышенный риск развития рака яичников у женщин, применяющих ЗГТ, по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали ЗГТ (1,43 ВР, 95% ДИ 1,31-1,56). Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, применяющих ЗГТ в течение 5 лет, это приводит примерно к 1 дополнительному случае на 2000 человек. У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, не применяющих ЗГТ, примерно у 2 женщин с 2000 человек был диагностирован рак яичников в течение 5 лет.

Риск возникновения венозной тромбоэмболии

При ЗГТ относительный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен или легочной тромбоэмболии повышается в 1,3-3 раза. Вероятность такого осложнения выше в первый год применения ЗГТ (см. Раздел «Особенности применения»). Результаты исследования WHI приведены ниже.

Таблица 5. Исследование WHI - дополнительный риск ВТЭ после 5 лет лечения

Возрастной диапазон (годы)	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо в течение 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, получавших ЗГТ
Пероральная терапия эстрогенами 3			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Комбинированная пероральная эстроген-прогестагенов терапия			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

3 Исследование с участием женщин в удаленной маткой.

Риск ишемической болезни сердца

Риск ишемической болезни сердца незначительно повышен у женщин, получавших комбинированную ЗГТ в возрасте более 60 лет (см. Раздел «Особенности применения»).

Риск развития ишемического инсульта

- Относительный риск ишемического инсульта при монотерапии эстрогенами и эстроген-прогестагеновой терапии повышается в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта при ЗГТ не повышается.
- Относительный риск не зависит от возраста или длительности терапии, но поскольку исходный риск в значительной степени зависит от возраста, то общий риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, повышается с возрастом (см. Раздел «Особенности применения»).

Таблица 6. Объединенные исследования WHI - дополнительный риск ишемического инсульта⁴ после 5 лет применения

Возрастной диапазон (годы)	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо в течение 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, получавших ЗГТ в течение 5 лет
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

4 не проводилось дифференцировки между ишемическим и геморрагическим инсультом.

Дополнительные побочные реакции, которые также были зарегистрированы на фоне проведения терапии эстрогенами и/или прогестагенами ангионевротический отек, анафилактикоидные/анафилактические реакции, нарушение толерантности к глюкозе, депрессия, нарушение настроения, раздражительность, обострение хореи, обострение эпилепсии, деменция (см. Раздел «особенности применения»), обострение бронхиальной астмы, холестатическая желтуха, повышение риска развития заболевания желчного пузыря, панкреатит, увеличение размера гемангиомы печени, хлоазма или мелазма, которые могут сохраняться и после отмены препарата; мультиформная эритема, геморрагическая сыпь, выпадение волос на голове, боль в суставах, галакторея, кистозно-фиброзные изменения тканей молочных желез, увеличение в размере миомы матки, изменения количества цервикальной слизи, эрозия шейки матки, вагинальный кандидоз, гипокальциемия (раньше выявлена патология).

Сообщение о подозреваемых побочные реакции

Важным является получение отчетности о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства. Это дает возможность осуществлять контроль за соотношением польза/риск для лекарственного средства. Работники здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемые побочные реакции.

Срок годности

3 года.

Срок годности после начала применения - 56 дней.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не охлаждайте и не замораживать!
Хранить в недоступном для детей месте.

После начала применения хранить при температуре не выше 25 °С. Не охлаждайте и не замораживать!

Огнеопасно! Хранить в недоступном для открытого пламени и нагревательных приборов.

Упаковка

8,1 мл раствора (56 доз) в стеклянном флаконе, который обеспечен дозирующим насосом с распылителем и активатором и помещен в аппликатор с коническим купольным отверстием, закрывается крышкой, которая имеет с внутренней стороны поглощающую прокладку; 1 аппликатор в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Гедеон Рихтер Румыния А.Т.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

ул. Куза Водэ, 99-105, Тыргу-Муреш, жудец Муреш, 540306, Румыния.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).