

НД РБ

9228 - 2018
ИНСТРУКЦИЯ



по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата: ЛЕНЗЕТТО® (LENZETTO®)

Международное непатентованное название (МНН): эстрадиол (estradiol)

Форма выпуска: спрей трансдермальный

Состав

Действующее вещество:

Эстрадиол 1,53 мг (в виде эстрадиола гемигидрата 1,58 мг) в каждой дозе.

Вспомогательные вещества: октисалат, этиловый спирт 96%.

Описание

Прозрачный, бесцветный или светло-желтый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: природные и полусинтетические эстрогены; эстрогены.

Код АТХ: G03CA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лензетто – препарат для системной заместительной терапии эстрогенами, при применении которого происходит высвобождение эстрадиола – основного эстрогена, секретируемого яичниками. Действующее вещество, синтетический 17-бета-эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному эстрадиолу человека, замещает утраченную продукцию эстрогенов у женщин во время постменопаузы и смягчает симптомы менопаузы.

Фармакокинетика

Всасывание

При нанесении препарата Лензетто на кожу среднее время высыхания составляет 90 сек. (медиана составляет 67 сек).

В исследовании по оценке многократных доз женщины в постменопаузе получали лечение на протяжении 14 дней в виде одно-, двух- или трехкратных доз (по 90 мкл) препарата Лензетто на кожу внутренней поверхности предплечья. Концентрации эстрадиола в сыворотке крови достигали равновесного состояния после 7–8 дней применения препарата Лензетто.

После применения препарата утром концентрация эстрадиола в сыворотке крови остается относительно стабильной в терапевтическом диапазоне доз на протяжении 24 часов с максимальными значениями в интервале между 2 часами ночи и 6 часами утра.

В ходе клинического исследования женщины в периоде постменопаузы получали лечение на протяжении 12 недель в виде одно-, дву- и трехкратных доз препарата Лензетто (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-, дву- и трехкратное применение соответственно), однако повышение несколько отличалось в меньшую сторону от пропорционального дозе изменения.

Фармакокинетические показатели эстрадиола и эстрогена при одно-, дву- и трехкратном применении препарата Лензетто (по 90 мкл) были дополнительно изучены в ходе клинического исследования, полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Значения фармакокинетических показателей к 14 дню (нескорректированные относительно исходного уровня значения)

ФК показатель ¹	Число ежедневных распылений препарата Лензетто		
	1 распыление (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

¹Все значения представлены в виде геометрических средних.

Во втором фармакокинетическом исследовании была проведена оценка сывороточной концентрации эстрадиола у 20 женщин в периоде постменопаузы, получавших в течение 18 дней по три дозы (по 90 мкл) препарата Лензетто на кожу внутренней поверхности предплечья. В данном исследовании нанесение солнцезащитного средства за один час до применения препарата Лензетто не оказывало значимого влияния на степень всасывания эстрадиола. В случае нанесения солнцезащитного средства спустя один час после применения препарата Лензетто степень всасывания эстрадиола снижалась приблизительно на 10% (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

Результаты исследований по сравнению всасывания препарата в зависимости от места нанесения показывают, что всасывание эстрадиола при нанесении препарата Лензетто на участки кожи бедер сопоставимо со степенью всасывания с поверхности кожи предплечий, однако ниже таковой при нанесении препарата на кожу живота.

Оценка переноса эстрадиола при применении препарата Лензетто

В ходе клинического исследования 20 женщин в периоде постменопаузы получали лечение эстрадиолом в форме трансдермального спрея путем трехкратных нанесений по 90 мкл (1,53 мг/дозу) на участки кожи внутренней поверхности предплечья один раз в день. В рамках данного исследования оценивали риск переноса эстрадиола путем соприкосновения внутренними поверхностями предплечий женщин и мужчин в течение 5 минут спустя один час после применения препарата. В ходе исследования значимой передачи эстрадиола выявлено не было. Отсутствует информация о выраженности переноса эстрадиола в пределах одного часа после применения препарата (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

Повышение температуры кожных покровов

В рамках исследований сравнения биодоступности проводилась оценка влияния температуры окружающей среды на степень всасывания эстрадиола у 24 женщин в периоде постменопаузы при двукратном распылении препарата на кожу внутренней поверхности предплечья. В данном исследовании при повышении температуры окружающей среды до

35 °С в течение 4 часов были зарегистрированы сопоставимые значения скорости и степени всасывания эстрадиола при различиях на уровне 10% по сравнению с данными, полученными при комнатной температуре.

Исследование по сравнению биодоступности с оценкой влияния ожирения на степень всасывания при однократном применении

Исследование было проведено для сравнения скорости и степени всасывания препарата эстрадиола в форме спрея 1,53 мг/дозу (90 мкл) у женщин с ожирением и нормальной массой тела при нормальной температуре после двух распылений препарата на кожу внутренней поверхности предплечья. Исходя из точечных оценок, скорректированных относительно исходных значений уровней неконъюгированного эстрадиола и неконъюгированного эстрона, степень и скорость всасывания приблизительно на 33–38% и 15–17% были ниже, в то время как медианный максимальный уровень всасывания был достигнут раньше на 12–14 часов. С учетом скорректированного по исходным значениям общего уровня эстрона степень и скорость всасывания были приблизительно на 7% ниже и приблизительно на 22% выше соответственно у женщин с ожирением в периоде постменопаузы. Для данного анализируемого соединения T_{max} было продолжительнее на 6 часов у женщин с ожирением в периоде постменопаузы.

Распределение

Эстрогены циркулируют в крови преимущественно связанными с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и альбумином.

Метаболизм

Эстрадиол обратимо метаболизируется до эстрона, эстрадиол и эстрон – до эстриола (основной метаболит, выводимый почками). Эстрогены подвергаются энтерогепатической рециркуляции путем конъюгации с серной и глюкуроновой кислотой в печени, секреции конъюгатов с желчью в тонкую кишку и гидролизом в кишечнике с последующей реабсорбцией. У женщин в периоде постменопаузы значительная часть циркулирующих в крови эстрогенов представлена сульфатными конъюгатами, в частности, эстрона сульфатом, которые выступают в качестве циркулирующих источников для синтеза более активных эстрогенов.

Выведение

Эстрадиол, эстрон и эстриол выводятся почками в виде сульфатных конъюгатов и конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Спустя более чем 1 неделю после прекращения лечения концентрации эстрадиола, эстрона, эстриола и эстриола сульфата возвращаются к исходным после достижения равновесного состояния.

Показания к применению

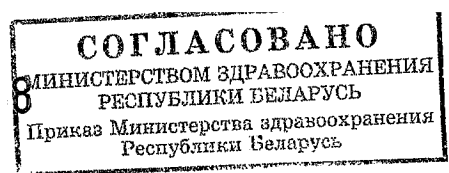
Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при наличии симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в периоде постменопаузы (у женщин с отсутствием менструальных кровотечений в течение не менее 6 месяцев или женщин с хирургической менопаузой с сохраненной или удаленной маткой).

Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Противопоказания

- Диагностированный, подозреваемый рак молочной железы или наличие его в анамнезе.
- Диагностированные, подозреваемые эстроген-зависимые злокачественные опухоли или их наличие в анамнезе (включая рак эндометрия).

9228 - 2018



- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Венозные тромбозы или тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочных артерий).
- Диагностированные тромбофилические состояния (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина).
- Артериальные тромбоэмболические заболевания в настоящее время или в анамнезе (включая стенокардию, инфаркт миокарда).
- Острые заболевания печени или заболевания печени в анамнезе при наличии отклонений показателей функции печени.
- Порфирия.
- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Лензетто противопоказан во время беременности. При наступлении беременности во время применения препарата Лензетто лечение следует немедленно прекратить.

Результаты большинства проведенных к настоящему моменту эпидемиологических исследований, относящихся к непреднамеренному воздействию на плод комбинации эстрогенов и прогестагенов, свидетельствуют об отсутствии тератогенного и фетотоксического действия.

Грудное вскармливание

Препарат Лензетто противопоказан в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Дозы

Лензетто применяется один раз в день в режиме монотерапии, либо в непрерывном последовательном режиме (в комбинации с прогестагеном).

Одну фиксированную дозу спрея наносят один раз в день на сухую и неповрежденную кожу предплечья. Доза может быть увеличена до двух нанесений в день на кожу предплечья в зависимости от выраженности клинического ответа. Повышение дозы должно быть основано на степени выраженности симптомов постменопаузы, при этом оно возможно спустя как минимум 4 недели непрерывного лечения препаратом Лензетто. Максимальная суточная доза составляет 3 нанесения (4,59 мг/сутки) на кожу предплечья. Повышение дозы должно быть согласовано с врачом. Для пациенток, испытывающих трудности при нанесении препарата в назначенной дозе на отдельные, неперекрывающиеся участки предплечья, препарат Лензетто может быть нанесен на участки кожи другого предплечья или же на участки кожи внутренней поверхности бедра. После нанесения на кожу препарата Лензетто среднее время высыхания составляет 90 секунд (медиана составляет 67 сек).

Для начала и продолжения лечения симптомов постменопаузы следует назначать самую низкую эффективную дозу в течение кратчайшего периода времени.

Пропуск дозы

При пропуске дозы пациентка должна нанести пропущенную дозу сразу после того, как вспомнит об этом, а следующую дозу следует нанести в обычное время.

Если приближается время следующей дозы, пропущенную дозу не следует наносить, а следующая доза должна быть нанесена в обычное время. Если одна или более доз пропущены, перед нанесением на кожу следует произвести одно распыление, не снимая крышку с аппликатора. При пропуске дозы у **женщин с сохраненной маткой** повышается риск возникновения прорывных кровотечений и мажущих кровянистых выделений.

Если после повышения дозы выраженность симптомов постменопаузы не уменьшается, пациентке следует возвратиться к предыдущей дозе.

Пациентки должны проходить периодическое клиническое обследование (например, каждые 3 или 6 месяцев) для определения целесообразности продолжения лечения.

При назначении препарата, содержащего эстроген, женщинам с сохраненной маткой в периоде постменопаузы следует начинать лечение прогестагеном, предназначенным для комбинированной эстроген-прогестагенной терапии, для снижения риска развития рака эндометрия.

Женщины с сохраненной маткой

Женщинам с сохраненной маткой препарат Лензетто следует назначать в комбинации с прогестагеном, предназначенным для проведения эстроген-прогестагенной терапии. Прогестаген применяют не менее 12–14 дней в ходе каждого 28-дневного цикла в непрерывно-последовательном режиме приема, эстроген – непрерывно.

Пациенткам, ранее не получавшим заместительную гормональную терапию, а также пациенткам, переходящим с других видов ЗГТ (циклической, непрерывной или постоянной), должны быть даны рекомендации о том, как правильно начинать лечение.

В период применения эстрогена в комбинации с прогестагеном могут возникать прорывные маточные 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 не рекомендуется.

В случае хирургического вмешательства

В случае хирургического вмешательства необходимо сообщить хирургу о применении препарата Лензетто. Может потребоваться прекращение применения препарата Лензетто приблизительно за 4–6 недель до проведения вмешательства для снижения риска тромбообразования. Возобновление применения препарата Лензетто возможно с разрешения врача.

Избыточная масса тела и ожирение

Данные о возможности снижения степени всасывания препарата Лензетто у женщин с избыточной массой тела или с ожирением ограничены. В ходе лечения может потребоваться коррекция дозы препарата. Изменение дозы следует согласовать с лечащим врачом.

Применение у детей

Препарат Лензетто противопоказан детям.

Способ применения

Аппликатор после предварительной подготовки предназначен для распыления 56 доз по 90 микролитров. После использования 56 доз аппликатор следует утилизировать, даже если в нем еще остается раствор. Количество нанесений следует отмечать в таблице на картонной коробке.

Куда следует наносить препарат Лензетто

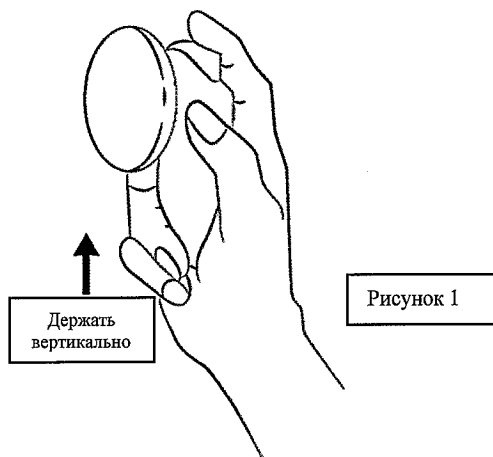
Спрей следует наносить на сухую и здоровую кожу внутренней поверхности предплечья. Если это невозможно, спрей следует наносить на внутреннюю поверхность бедра.
Не наносите препарат Лензетто на область молочных желез и соседние участки.

Как следует применять препарат Лензетто

Для заполнения дозирующего насоса перед первым применением необходимо произвести три распыления, не снимая крышку с аппликатора. При нанесении препарата флакон следует удерживать в вертикальном положении, как показано на рисунке 1. Нажмите на клапан аппликатора три раза большим или указательным пальцем, распыляя раствор в крышку, не снимая ее с аппликатора.

Спрей готов к использованию.

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».



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

Как следует применять суточную дозу

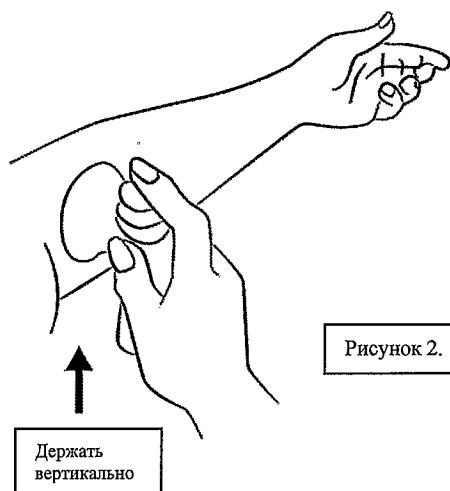


Рисунок 2.

Для распыления суточной дозы снимите пластиковую крышку с аппликатора и, удерживая флакон в вертикальном положении, направьте специальный пластиковый раструб на обрабатываемый участок кожи (Рисунок 2).

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

Нажмите на клапан аппликатора один раз. Клапан следует **надавить полностью** и удерживать в этом положении некоторое время.

При необходимости повторного нанесения сместите раструб флакона таким образом, чтобы он располагался рядом с уже обработанным участком кожи. Нажмите на клапан аппликатора один раз.

В случае необходимости третьего нанесения снова переместите раструб аппликатора и нажмите на его клапан один раз.

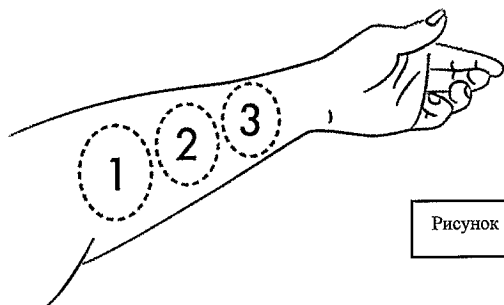


Рисунок 3.

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

установкой раструба на внутренней поверхности предплечья, как показано на рисунке 3, или вам неудобно использовать спрей на предплечье, вы можете распылить препарат на внутреннюю поверхность бедра.

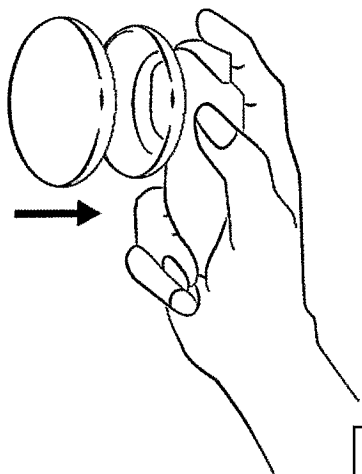


Рисунок 4

После завершения применения препарата Лензетто всегда одевайте крышку на аппликатор (Рисунок 4).

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

Следует выждать приблизительно 2 минуты для полного высыхания раствора. Нельзя допускать контакта обработанных участков кожи с водой как минимум в течение 60 минут. Если Вы распылили препарат Лензетто на другой участок кожи (например, на кисти рук), немедленно вымойте этот участок кожи водой с мылом.

Другим лицам нельзя прикасаться к участкам обработки в течение 60 минут после нанесения препарата. После высыхания место нанесения препарата следует укрыть одеждой для исключения контакта с ним других лиц.

Нельзя давать детям касаться участков кожи с нанесенным препаратом Лензетто. Если ребенок дотронулся до такого участка, нужно как можно скорее вымыть с мылом этот участок кожи ребенка.

Нельзя давать домашним животным облизывать или касаться обработанных препаратом Лензетто участков кожи. Небольшие домашние животные могут быть особенно восприимчивыми к действию эстрогенов. В случае выявления у домашнего животного увеличения молочных желез/сосков и/или отечности вульвы или других нарушений следует обратиться к ветеринару.

В какой дозе следует применять препарат Лензетто

Ваш лечащий врач, вероятно, назначит препарат в наименьшей дозе (по одному нанесению в день). Проконсультируйтесь со своим лечащим врачом относительно эффективности данного препарата для Вас. В случае необходимости лечащий врач

повысит дозу до двух нанесений в день. Максимальная суточная доза составляет 3 нанесения в день.

Как часто следует применять препарат Лензетто

Все дозы спрея, назначенные лечащим врачом, следует распылять одновременно, в одно и то же время каждый день.

Период применения препарата Лензетто

Каждые 3–6 месяцев консультируйтесь со своим лечащим врачом для решения вопроса о длительности применения препарата Лензетто. Препарат Лензетто следует применять на протяжении того периода времени, когда Вы нуждаетесь в купировании приливов, связанных с менопаузой.

Всасывание эстрадиола при нанесении препарата Лензетто на кожу бедер сопоставимо со степенью всасывания с поверхности кожи предплечий, но ниже при нанесении препарата на кожу передней брюшной стенки. Пациентки, испытывающие затруднения с нанесением препарата на неперекрывающиеся участки кожи одного и того же предплечья, могут наносить препарат Лензетто на другое предплечье или внутреннюю поверхность бедер.

Повышение температуры кожи

Повышение температуры окружающей среды (например, в сауне или при загаре) практически не влияет на степень всасывания препарата Лензетто. Однако препарат Лензетто следует применять с осторожностью при повышенной температуре окружающей среды, то есть в сауне или при загаре.

Нанесение солнцезащитных средств на кожу

При нанесении солнцезащитных средств на место нанесения препарата Лензетто менее чем через 1 час после его применения степень всасывания эстрадиола может снизиться на 10%. При применении солнцезащитных средств спустя 1 час после нанесения препарата Лензетто снижения степени всасывания эстрадиола не отмечалось.

Пациентки пожилого возраста (старше 65 лет)

Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Побочное действие

В ходе 12-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования препарата Лензетто с участием 454 женщин 80–90% женщин было рандомизировано на получение активного препарата как минимум в течение 70 дней, а 75–85% женщин – на получение плацебо как минимум в течение 70 дней.

Нежелательные побочные реакции представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: частые (от $\geq 1/100$ 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 нежелательные реакции

Класс систем органов	Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечастые (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редкие (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности	
Нарушения психики		Подавленное настроение	Тревожность Снижение либидо

Класс систем органов	Редкие		
	Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечастые (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редкие (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
		Бессонница	Повышение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Мигрень
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение зрения	Непереносимость контактных линз
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго	
Нарушения со стороны сердца		Ощущение учащенного сердцебиения	
Нарушения со стороны сосудов		Повышение артериального давления	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе Тошнота	Диарея Диспепсия	Вздутие живота Рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь Зуд	Узловатая эритема Крапивница Раздражение кожи	Гирсутизм Акне
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Миалгия	Мышечные спазмы
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Боль в молочных железах Болезненность молочных желез Маточные кровотечения/ кровотечения из влагалища, включая	Изменение цвета кожи в области молочных желез Выделения из молочных желез Полип шейки матки Гиперплазия эндометрия Кисты яичника Вагинит	Дисменорея Предменструальноподобный синдром Увеличение молочных желез

Класс систем органов	Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечастые (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редкие (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
	«мажущие» выделения Метроррагия		
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Отеки Боли в подмышечной области	Повышенная утомляемость
Данные лабораторных и инструментальных методов исследования	Увеличение массы тела Снижение массы тела	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы Повышение содержания холестерина в крови	

В рамках пострегистрационного наблюдения зарегистрированы следующие нежелательные реакции:

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- Алопеция.
- Хлоазма.
- Изменение цвета кожи.

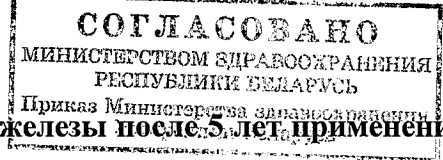
Риск развития рака молочной железы

- Сообщается, что у женщин, находящихся на комбинированной эстроген-прогестагенной терапии более 5 лет, риск развития рака молочной железы повышается в 2 раза.
- Повышенный риск у женщин на эстрогенной монотерапии ниже, чем у женщин, принимающих комбинированную терапию эстроген-прогестагенами.
- Уровень риска зависит от продолжительности применения (см. раздел «Меры предосторожности»).

На основании результатов крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого испытания (WHI-исследование) и крупного мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований был оценен абсолютный риск развития рака молочной железы.

Крупный мета-анализ проспективных эпидемиологических исследований.

9228 - 2018



Дополнительный повышенный риск рака молочной железы после 5 лет применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

<u>Возраст в начале применения ЗГТ (лет)</u>	<u>Частота возникновения на 1000 пациентов, никогда не применявших ЗГТ за 5-летний период (50-54 года)*</u>	<u>Отношение рисков**</u>	<u>Дополнительные случаи на 1000 пациентов на ЗГТ после 5 лет применения</u>
ЗГТ только эстрогенами			
50	13,3	1,2	2,7
Комбинированная терапия эстроген-прогестагенами			
50	13,3	1,6	8,0

*взято по исходной частоте случаев в Англии в 2015 году среди женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

**Примечание. Поскольку исходная частота случаев рака молочной железы в странах Европейского Союза различная, число дополнительных выявленных случаев рака молочной железы также будет изменяться пропорционально.

Дополнительный повышенный риск рака молочной железы после 10 лет применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

<u>Возраст в начале применения ЗГТ (лет)</u>	<u>Частота возникновения на 1000 пациентов, никогда не применявших ЗГТ за 10-летний период (50-59 лет)*</u>	<u>Отношение рисков</u>	<u>Дополнительные случаи на 1000 пациентов на ЗГТ после 10 лет применения</u>
ЗГТ только эстрогенами			
50	26,6	1,3	7,1
Комбинированная терапия эстроген-прогестагенами			
50	26,6	1,8	20,8

*взято по исходной частоте случаев в Англии в 2015 году среди женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

Примечание. Поскольку исходная частота случаев рака молочной железы в странах Европейского Союза различная, число дополнительных выявленных случаев рака молочной железы также будет изменяться пропорционально.

Исследования WHI в США – оценка дополнительного риска рака молочной железы после 5 лет лечения

<u>Возрастной диапазон (лет)</u>	<u>Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо на протяжении 5 лет</u>	<u>Отношение рисков и 95% ДИ</u>	<u>Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, получавших ЗГТ в течение 5 лет (95% ДИ)</u>
Применение эстрогенов в качестве монотерапии (КЛЭ)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* ²
Эстроген и прогестаген (КЛЭ+МПА)[‡]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

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

‡ Когда анализ был ограничен женщинами, которые никогда не получали ЗГТ до включения в исследование, то не было обнаружено повышения риска в первые 5 лет лечения: после 5 лет риск был выше, чем у никогда не получавших ЗГТ.

КЛЭ – Конъюгированный лошадиный эстроген

МПА – Медроксипрогестерона ацетат

Риск развития рака эндометрия 02 28 - 2018

Женщины в периоде постменопаузы с сохраненной маткой

Риск рака эндометрия составляет примерно 5 случаев на каждые 1000 женщин с интактной маткой, не получающих ЗГТ.

Женщинам с интактной маткой не рекомендуется применение препаратов ЗГТ, содержащих только эстрогены, так как это повышает риск рака эндометрия (см. раздел «Меры предосторожности»).

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 повышение риска.

Рак яичников

Применение монотерапии эстрогенами или комбинированной терапии эстрогенами и прогестагенами связывают с небольшим повышением риска рака яичников (см. раздел «Меры предосторожности»).

Выявлен повышенный риск развития рака яичников у женщин, применяющих ЗГТ, по сравнению с женщинами, которые никогда не применяли ЗГТ (относительный риск (ОР) 1,43, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,31–1,56). Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, применяющих ЗГТ в течение 5 лет, это приводит приблизительно к 1 дополнительному случаю на 2000 пациенток. У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые не применяют ЗГТ, примерно у 2 женщин из 2000 диагностируют рак яичников в течение 5 лет.

Риск возникновения венозной тромбоэмболии

При ЗГТ относительный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен и легочной тромбоэмболии, повышается в 1,3–3 раза. Вероятность такого осложнения выше в первый год применения ЗГТ (см. раздел «Меры предосторожности»).

Исследования WHI – оценка дополнительного риска ВТЭ после 5 лет лечения

Возрастной диапазон (лет)	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо на протяжении 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-прогестагенная терапия			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

³Исследование с участием женщин с удаленной маткой.

Риск ишемической болезни сердца

Риск ишемической болезни сердца незначительно повышен у женщин, получавших комбинированную ЗГТ в возрасте старше 60 лет (см. раздел «Меры предосторожности»).

Риск развития ишемического инсульта

Относительный риск ишемического инсульта при комбинированной терапии эстрогенами и только эстрогенами повышается в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта при ЗГТ не повышается.

Относительный риск не зависит от возраста или продолжительности терапии, но так как исходный риск четко зависит от возраста, то общий риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, повышается с возрастом (см. раздел «Меры предосторожности»).

Объединенные данные исследований WHI – оценка дополнительного риска ишемического инсульта⁴ после 5 лет лечения

Возрастной диапазон (лет)	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо на протяжении 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.

На фоне проведения лечения эстрогенами и/или прогестагенами также были зарегистрированы следующие нежелательные реакции: ангионевротический отек, анафилактикоидные / анафилактические реакции, нарушение толерантности к глюкозе, депрессия, колебания настроения, раздражительность, обострение хореи, обострение эпилепсии, деменции, обострение бронхиальной астмы, холестатической желтухи, обострение желчнокаменной болезни, панкреатита, увеличение размера гемангиомы печени, хлоазма или мелазма, которые могут сохраняться и после отмены лекарственного препарата; многоформная эритема, геморрагическая сыпь, выпадение волос на голове, артралгия, галакторея, кистозно-фиброзные изменения тканей молочных желез, увеличение в размере лейомиомы матки, изменения количества цервикальной слизи, эрозия шейки матки, кандидоз влагалища, усиление имеющейся гипокальциемии.

Передозировка

Симптомы: не выявлено выраженных побочных реакций после приема высоких доз эстрогенов. При передозировке эстрогенами могут возникать тошнота, рвота, болезненность молочных желез, головокружение, боль в животе, сонливость / чувство усталости и кровотечение «отмены».

Лечение: отмена препарата Лензетто, проведение симптоматической терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может возрастать при одновременном применении индукторов цитохрома P450, например, противосудорожных средств (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антибиотиков (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).

Несмотря на то, что ритонавир и нелфинавир являются мощными ингибиторами цитохрома P450, при одновременном применении со стероидными гормонами они ведут себя как индукторы. Препараты, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), могут ускорять метаболизм эстрогенов и прогестагенов.

При трансдермальном применении отсутствует эффект «первого прохождения», поэтому эстрогены и прогестагены в рамках ЗГТ будут в меньшей степени подвержены влиянию индукторов цитохрома Р450, чем при применении внутрь.

Ускоренный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению эффективности препарата Лензетто и изменению характера маточного кровотечения.

Исследования лекарственных взаимодействий с препаратом Лензетто не проводились.

Меры предосторожности

Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Для лечения симптомов постменопаузы ЗГТ назначают только в тех случаях, когда имеющиеся симптомы оказывают выраженное влияние на качество жизни женщины. Во всех случаях необходима тщательная оценка риска и преимуществ минимум 1 раз в год. ЗГТ следует продолжать до тех пор, пока преимущества от применения препарата превышают риски.

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

Медицинское обследование / динамическое наблюдение

Перед началом или возобновлением ЗГТ следует тщательно собрать медицинский и семейный анамнез. Собранным анамнезом следует руководствоваться при физикальном обследовании (включая обследование органов малого таза и молочных желез), также как и при определении противопоказаний и мер предосторожностей по применению. В ходе лечения рекомендуется проводить периодические осмотры, частоту и характер которых необходимо подбирать индивидуально для каждой пациентки. Женщинам необходимо сообщать об изменениях в молочных железах врачу или медицинской сестре (см. ниже раздел «Рак молочной железы»). В соответствии с принятыми нормами скрининга следует проводить специальные исследования, в том числе маммографию, с учетом индивидуальных клинических показаний.

Состояния, требующие наблюдения

При наличии любых из перечисленных ниже состояний / факторов риска в настоящее время или в анамнезе, а также их обострении во время предыдущей беременности или при гормональной терапии пациентки должны находиться под тщательным наблюдением. В случае ухудшения, обострения заболевания или возникновения любого из этих состояний впервые женщине следует обратиться к врачу:

- лейомиома (миома матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбэмболических заболеваний (см. ниже);
- факторы риска эстрогензависимых опухолей, например, рак молочной железы у родственников 1 степени родства;
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (включая гепатоцеллюлярную аденому);
- сахарный диабет с ангиопатией или без нее;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрень или тяжелые головные боли;
- системная красная волчанка (СКВ);

- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. ниже);
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз.

Причины немедленного прекращения терапии

Терапию следует прекратить при выявлении противопоказаний и при следующих состояниях:

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

Гиперплазия и рак эндометрия

У женщин с сохраненной маткой риск развития гиперплазии и рака эндометрия повышается при длительной монотерапии эстрогенами. Риск рака эндометрия повышается в 2–12 раз по сравнению с женщинами, не получавшими гормоны, и зависит от продолжительности лечения и дозы эстрогена (см. раздел «Побочное действие»). После прекращения лечения риск остается высоким в течение 10 лет.

Циклическое назначение прогестагенов на протяжении минимум 12 дней в месяц при 28–дневном цикле или непрерывная комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном у женщин с сохраненной маткой может предотвратить повышение такого риска.

Безопасность дополнительного назначения прогестагенов на фоне применения препарата Лензетто в отношении эндометрия не изучена.

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, необходимо провести обследование и биопсию эндометрия для исключения злокачественного новообразования.

Монотерапия эстрогенами может приводить к предраковым или злокачественным изменениям очагов эндометриоза. Таким образом, необходимость дополнительного включения прогестагенов в схемы заместительной терапии следует оценивать у женщин с удаленной маткой из-за возможного наличия остаточных очагов эндометриоза.

Рак молочной железы

Суммарные данные показывают повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимавших комбинированные препараты для заместительной гормональной терапии, содержащие эстрогены и прогестагены или содержащие только эстрогены, который зависит от продолжительности применения ЗГТ.

Комбинированная эстроген-прогестагенная терапия

Данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» и мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований продемонстрировали повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестагенную ЗГТ. Установленный

повышенный риск развития рака молочной железы становится выраженным приблизительно через 3 (1-4) года после начала лечения (см. раздел «Побочное действие»).

Применение эстрогенов в качестве монотерапии

Данные исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» не выявили повышение риска развития рака молочной железы у женщин, перенесших гистерэктомию, применявших ЗГТ, содержащую только эстрогены. Наблюдательные исследования в основном сообщают о небольшом повышении риска развития рака молочной железы, который ниже, чем выявленный риск при применении комбинированной эстроген-прогестагенной терапии (см. раздел «Побочное действие»).

Результаты крупного мета-анализа показали, что после прекращения применения ЗГТ, дополнительный повышенный риск рака молочной железы со временем снижается. Время, необходимое для снижения дополнительного риска до исходного уровня, зависит от длительности применения ЗГТ. После применения ЗГТ в течение более 5 лет риск развития рака молочной железы может сохраняться в течение 10 лет и более.

При ЗГТ, в особенности при комбинированном применении эстрогена и прогестагена, наблюдается увеличение плотности маммографических снимков, что может затруднять рентгенологическую диагностику рака молочной железы.

Рак яичников

Частота рака яичников намного ниже частоты рака молочной железы.

Отмечается несколько более высокий риск у женщин, принимающих ЗГТ эстроген-содержащими или комбинированными эстроген- и прогестаген-содержащими препаратами, который возрастает в течение 5 лет применения и постепенно уменьшается после прекращения лечения. Предполагается, что применение комбинированных препаратов ЗГТ может быть связано с таким же или несколько меньшим риском (см. раздел «Побочное действие»).

Венозная тромбоэмболия

- При ЗГТ риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, повышается в 1,3–3 раза. Вероятность ВТЭ выше в первый год применения ЗГТ (см. раздел «Побочное действие»).
- Пациентки с анамнезом ВТЭ или диагностированными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск ВТЭ. ЗГТ может повысить этот риск, поэтому она противопоказана данной группе пациенток (см. раздел «Противопоказания»).
- К факторам риска ВТЭ относятся: прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические операции, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²), беременность / послеродовой период, СКВ и онкологические заболевания.
- В послеоперационном периоде у всех пациенток следует принять профилактические меры в отношении ВТЭ. При предполагаемой длительной иммобилизации после планового оперативного вмешательства рекомендуется приостановить ЗГТ за 4–6 недель до операции. Лечение возобновляется после полного восстановления двигательной активности.
- Женщинам без анамнеза ВТЭ, но имеющих родственников 1 степени родства с анамнезом тромбоза и/или тромбоэмболии в молодом возрасте, должно быть

предложено обследование (при скрининге выявляется только часть тромбофилических нарушений). ЗГТ противопоказана, если был выявлен тромбофилический дефект, не связанный с тромбозами у других членов семьи или если это «тяжелый» дефект (например, дефицит антитромбина, дефицит протеина S, протеина C или сочетание дефектов).

- При оценке показаний к назначению ЗГТ требуется тщательная оценка соотношения польза/риск у женщин, постоянно получающих антикоагулянты.
- При развитии ВТЭ следует прекратить прием препарата. При появлении первых симптомов тромбоза (например, болезненный отек нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка) пациентка должна немедленно обратиться к врачу.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Не получено доказательств, что ЗГТ предотвращает развитие инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее.

Комбинированная ЗГТ терапия

Относительный риск ИБС в период лечения комбинированными эстроген-прогестагенными препаратами для ЗГТ незначительно повышается, в том числе, с возрастом. Поскольку исходный абсолютный риск развития ИБС в значительной степени зависит от возраста, частота дополнительных случаев ИБС у женщин, получающих ЗГТ комбинированными препаратами, очень низка в группе здоровых женщин в возрасте близком к началу менопаузы, но возрастает с возрастом.

Монотерапия эстрогенами

Повышения риска развития ИБС у женщин после гистерэктомии, получающих ЗГТ эстрогенами, не выявлено.

Ишемический инсульт

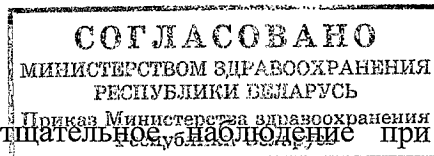
Риск ишемического инсульта при терапии комбинированными препаратами и только эстрогенами повышается в 1,5 раза. Относительный риск не зависит от возраста или длительности менопаузы. Однако известно, что исходный риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, поэтому общий риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, повышается с возрастом.

Нарушения зрения

У женщин, получающих лечение эстрогенами, были описаны случаи тромбоза сосудов сетчатки. Применение препарата должно быть немедленно прекращено в зависимости от результатов объективного обследования, то есть внезапной полной или частичной потери зрения или внезапного развития проптоза, диплопии или мигрени. При выявлении отека диска зрительного нерва или поражения сосудов сетчатки лечение эстрогенами следует полностью отменить (см. раздел «Побочное действие»).

Прочие состояния

Эстрогены способствуют задержке жидкости, поэтому пациенток с сердечной или почечной недостаточностью следует тщательно наблюдать.



Женщинам с гипертриглицеридемией требуется тщательное наблюдение при ЗГТ эстрогенами или комбинированной ЗГТ, так как при применении эстрогенов наблюдались редкие случаи значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови с последующим развитием панкреатита.

Эстрогены повышают уровень тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), что приводит к повышению суммарного уровня в крови тиреоидных гормонов, измеряемого по уровням связанного с белками йода (РВІ), Т4 (колоночная хроматография или методом радиоиммуноанализа) или Т3 (методом радиоиммуноанализа). Снижение интенсивности захвата Т3 смолой отражает повышение уровня ТСГ. Концентрации свободного Т4 и свободного Т3 не изменяются. Возможно повышение содержания других связывающих протеинов в плазме, например, кортикостероид-связывающего глобулина (КСГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСП), что приводит к повышению содержания циркулирующих кортикостероидных и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Могут повышаться концентрации других белков плазмы (субстрата ангиотензина / ренина, альфа-1-антитрипсина, церулоплазмينا).

ЗГТ не улучшает когнитивные функции. Существуют ограниченные данные о риске деменции у женщин, начавших непрерывную комбинированную ЗГТ или ЗГТ эстрогенами в возрасте старше 65 лет.

Огнеопасные жидкости, содержащие этиловый спирт

Следует избегать контакта с открытым огнем и не курить до полного высыхания спрея.

Нанесение солнцезащитных средств на кожу

При нанесении солнцезащитных средств на кожу ранее, чем через 1 час после применения препарата Лензетто, степень всасывания эстрадиола может снизиться на 10%. При нанесении солнцезащитных средств на кожу приблизительно за 1 час до применения препарата Лензетто степень всасывания эстрадиола не изменялась (см. раздел «Фармакокинетика»).

Повышение температуры кожи

Было изучено влияние повышения температуры окружающей среды при использовании препарата Лензетто, при этом для степени всасывания эстрадиола было выявлено различие на 10%. Данный эффект не был клинически значимым при ежедневном применении препарата Лензетто (см. раздел «Фармакокинетика»). Препарат Лензетто следует применять с осторожностью при условиях, связанных с повышенной температурой, то есть в сауне или при загаре.

Дети и подростки до 18 лет

В пострегистрационных сообщениях были описаны случаи набухания и увеличения молочных желез у девочек препубертатного возраста, признаки преждевременного полового созревания, гинекомастии и увеличения размеров грудных желез у мальчиков препубертатного возраста после непреднамеренного контакта с препаратом Лензетто. В большинстве случаев изменения исчезали после прекращения контакта с препаратом Лензетто.

9228 - 2018

Врачу следует уделять особое внимание непреднамеренному воздействию препарата Лензетто. Врач должен достоверно устанавливать причины нарушений полового развития у детей. При выявлении изменений молочных желез, возникших в результате непреднамеренного воздействия препарата Лензетто, врачу следует дополнительно обучить женщин, общающихся с детьми, правилам обращения с препаратом Лензетто. Женщины должны укрывать одеждой обработанные препаратом Лензетто участки кожи при возможном контакте с ними других лиц (особенно детей). При невозможности безопасного применения препарата Лензетто следует его отменить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами

Исследования влияния препарата Лензетто на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились.

Упаковка

Стекланный флакон вместимостью 10 мл, содержащий 8,1 мл раствора, снабженный герметично закрытым насосом дозирующего действия с распылителем и белым активатором, помещенный в корпус перламутрово-белого цвета с клапаном и крышкой. Съёмная крышка, закрывающая отверстие для распыления, имеет с внутренней стороны прокладку.

1 аппликатор в картонной коробке с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не хранить в холодильнике и не замораживать.

Хранить вдали от открытого пламени или нагревательных приборов.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

Гедеон Рихтер Румыния А.О.,
540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99–105, Румыния

Владелец регистрационного удостоверения

ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя

ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

НД РБ

9228 - 2018

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru