

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕНЗЕТТО®
(LENZETTO®)

Склад:

діюча речовина: естрадіол;

1 доза спрею (90 мкл) містить естрадіолу 1,53 мг (у вигляді естрадіолу гемігідрату 1,58 мг);

допоміжні речовини: октисалат (2-етилгексилсаліцилат), етанол 96 %.

Лікарська форма. Спрей трансдермальний, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або світло-жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статевої сфери. Естрогени. Прості природні і напівсинтетичні естрогени.

Естрадіол.

Код АТХ G03C A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лензетто® – препарат для системної замісної терапії естрогенами, при застосуванні якого відбувається вивільнення естрадіолу, основного естрогену, що секретується яєчниками. Діюча речовина, синтетичний 17β-естрадіол, хімічно та біологічно ідентичний ендogenous естрадіолу людини. Заміщає нестачу естрогенів у жінок в період постменопаузи і пом'якшує симптоми менопаузи.

Фармакокінетика.

Абсорбція

При розпилюванні препарату Лензетто® на шкіру середній час висихання становить 90 секунд (медіана 67 секунд). У дослідженні багаторазових доз препарату Лензетто® жінки в постменопаузі отримували лікування протягом 14 днів у вигляді одно-, дво- або триразових зрошень (по 90 мкл) шкіри внутрішньої поверхні передпліччя. Концентрація естрадіолу в сироватці крові досягала рівноважного стану після 7–8 днів застосування препарату Лензетто®.

Після ранкового застосування в терапевтичному діапазоні доз концентрація в крові залишалася на відносно стабільному рівні протягом 24 годин з максимальними значеннями в період між 2 годинами ночі і 6 годинами ранку.

В ході клінічного дослідження жінки в постменопаузі отримували лікування препаратом Лензетто® протягом 12 тижнів у вигляді одно-, дво- і триразових зрошень (по 90 мкл) на шкіру внутрішньої поверхні передпліччя. Концентрацію естрадіолу в крові визначали на 4, 8 і 12 тижнях. Експозиція естрадіолу зростала зі збільшенням дози (одно-, дво- і триразове зрошення відповідно), проте підвищення експозиції було дещо меншим, ніж пропорційна зміна дози.

Фармакокінетичні показники естрадіолу та естрогену при одно-, дво- і триразовому зрошенні препаратом Лензетто® (по 90 мкл) були додатково вивчені в ході клінічного дослідження. Отримані результати представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Значення фармакокінетичних показників на 14 день застосування (не скориговані щодо вихідного значення)

ФК показник ¹	Кількість щоденних розпилень препарату Лензетто®		
	1 розпилення (N = 24)	2 розпилення (N = 23)	3 розпилення (N = 24)
Естрадіол (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
Естрон (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

¹Всі значення представлено у вигляді середніх геометричних

У другому фармакокінетичному дослідженні було проведено оцінку концентрації естрадіолу у сироватці 20 жінок в період постменопаузи, які отримували протягом 18 днів по три дози (по 90 мкл) препарату Лензетто® на шкіру внутрішньої поверхні передпліччя. В даному дослідженні нанесення сонцезахисного засобу за одну годину до застосування препарату Лензетто® не чинило істотного впливу на ступінь всмоктування естрадіолу. У разі нанесення сонцезахисного засобу через одну годину після застосування препарату Лензетто® ступінь всмоктування естрадіолу знижувалася приблизно на 10 % (див. розділ «Особливості застосування»).

Результати досліджень ступеня всмоктування препарату залежно від місця нанесення показують, що всмоктування естрадіолу при нанесенні препарату Лензетто® на ділянки шкіри стегон можна порівняти зі ступенем всмоктування з поверхні шкіри передпліч, однак воно є нижчим, ніж при нанесенні препарату на шкіру живота.

Оцінка перенесення естрадіолу при застосуванні препарату Лензетто®

В ході клінічного дослідження 20 жінок в період постменопаузи отримували лікування естрадіолом у формі трансдермального спрею шляхом триразових зрошень по 90 мкл (1,53 мг/дозу) ділянок шкіри внутрішньої поверхні передпліччя один раз на добу. В рамках даного дослідження оцінювали ризик перенесення естрадіолу внаслідок дотику їхнього передпліччя протягом 5 хвилин до внутрішньої поверхні передпліччя чоловіків через одну годину після застосування препарату. В ході дослідження значущої передачі естрадіолу виявлено не було. Відсутня інформація про вираженість перенесення естрадіолу в межах однієї години після застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Підвищення температури шкірних покривів

В рамках досліджень порівняння біодоступності проводилася оцінка впливу температури навколишнього середовища на ступінь всмоктування естрадіолу у 24 жінок в період постменопаузи при дворазовому розпиленні препарату на шкіру внутрішньої поверхні передпліччя. В даному дослідженні при підвищенні температури навколишнього середовища до 35 °С протягом 4 годин було зареєстровано значення швидкості і ступеня всмоктування естрадіолу, порівнянні (розбіжності на рівні 10 %) з даними, отриманими при кімнатній температурі.

Жінки з надлишковою масою тіла та ожирінням

Для оцінки впливу ожиріння на ступінь всмоктування при одноразовому застосуванні було проведено порівняльне дослідження біодоступності. Дослідження проводили для порівняння швидкості та ступеня всмоктування естрадіолу в формі спрею 1,53 мг/дозу (90 мкл) у жінок з ожирінням і з нормальною масою тіла при нормальній температурі після двох розпилень препарату на шкіру внутрішньої поверхні передпліччя. З огляду на точкові оцінки скоригованих щодо вихідних значень рівнів некон'югованого естрадіолу і некон'югованого естрогену, ступінь і швидкість всмоктування приблизно на 33–38 % і 15–17 % були нижчими, тоді як медіанний максимальний рівень всмоктування був досягнутий раніше на 12–14 годин. З урахуванням скоригованого за вихідним значенням загального рівня естрогену ступінь всмоктування був приблизно на 7 % нижчим, а швидкість – приблизно на 22 % вищою у жінок з ожирінням в період постменопаузи. Показник T_{max} був більшим на 6 годин у жінок з ожирінням в періоді постменопаузи.

Розподіл

Естрогени в крові переважно зв'язуються з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (SHBG), і альбуміном.

Біотрансформація

Естрадіол оборотно конвертується до естрогену, а обидві сполуки можуть перетворюватися в естріол (основний метаболіт, який виводиться з сечею). Естрогени також піддаються ентерогепатичній рециркуляції шляхом сульфатування і кон'югації з глюкуроновою кислотою в печінці, секретії кон'югатів з жовчю в тонку кишку із подальшим гідролізом в кишечнику та реабсорбцією. У жінок в період постменопаузи значна частина циркулюючих в крові естрогенів представлена сульфатними кон'югатами, зокрема сульфатом естрогену, які є циркулюючим резервуаром для формування більш активних естрогенів.

Виведення

Естрадіол, естроген і естріол виводяться із сечею у формі сульфатних кон'югатів і кон'югатів з глюкуроновою кислотою. Концентрації в сироватці крові естрадіолу, естрогену та сульфату естрогену повертаються до вихідних рівнів в межах більш ніж одного тижня після відміни препарату коли стан рівноваги був досягнутий.

Клінічні характеристики.

Показання.

Застосовувати для замісної гормональної терапії (ЗГТ) при наявності симптомів естрогенної недостатності у жінок в період постменопаузи (у жінок з відсутністю менструальних кровотеч протягом не менше 6 місяців або жінок з хірургічною менопаузою зі збереженою або видаленою маткою).

Досвід лікування жінок віком понад 65 років обмежений.

Протипоказання.

- Діагностований чи підозрюваний рак молочної залози або наявність даного захворювання в анамнезі;
- встановлена чи підозрювана естрогензалежна злоякісна пухлина або наявність даного захворювання в анамнезі (в т. ч. рак ендометрія);
- вагінальна кровотеча невідомої етіології;
- нелікована гіперплазія ендометрія;
- венозні тромбоемболічні захворювання в анамнезі або в даний час (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії);
- діагностовані тромбофілічні розлади (наприклад дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну, див. розділ «Особливості застосування»);
- артеріальні тромбоемболічні захворювання в анамнезі або в даний час (в т. ч. стенокардія, інфаркт міокарда);

- гострі захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі, якщо показники функції печінки не нормалізувалися;
- порфірія;
- гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм естрогенів може зростати при супутньому застосуванні речовин, які є індукторами ферментів лікарського метаболізму, зокрема ферментів цитохрому P450, таких як протипілептичні засоби (наприклад фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін) і антибіотики (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренз).

Ритонавір і нелфінавір, хоча і відомі як потужні інгібітори, при супутньому застосуванні зі стероїдними гормонами виявляють індукуючі властивості. Рослинні препарати, що містять звіробій продірявлений (*Hypericum perforatum*), можуть стимулювати метаболізм естрогенів (і прогестагенів).

Оскільки при трансдермальному застосуванні відсутній ефект «першого проходження» через печінку, то призначені подібним чином естрогени (і прогестагени) при замісній гормональній терапії (ЗГТ) в меншій мірі піддаються впливу індукторів ферментів, ніж при застосуванні перорально.

Клінічно підвищений метаболізм естрогенів і прогестагенів може призвести до зниження ефективності препарату і зміни характеру маткової кровотечі.

Дослідження лікарських взаємодій з препаратом Лензетто[®] не проводилося.

Особливості застосування.

Для лікування симптомів постменопаузи ЗГТ призначають тільки тоді, коли наявні симптоми суттєво впливають на якість життя жінки. У всіх випадках необхідна ретельна оцінка ризику і переваг як мінімум один раз на рік. ЗГТ слід продовжувати доти, доки переваги від застосування переважають ризики.

Є обмежені дані про ризики, пов'язані з ЗГТ при лікуванні ранньої менопаузи. Оскільки абсолютний ризик у молодих жінок нижчий, співвідношення користі і ризику для них може бути більш сприятливим, ніж для жінок старшого віку.

Медичне обстеження/динамічне спостереження

Перед початком або поновленням ЗГТ слід зібрати повний медичний і сімейний анамнез та провести медичне обстеження (включаючи обстеження органів малого таза і молочних залоз) з метою виявлення можливих протипоказань і станів, що вимагають дотримання запобіжних заходів. В ході лікування рекомендується проводити періодичні огляди, частоту і характер яких необхідно підбирати індивідуально для кожної пацієнтки. Жінкам потрібно повідомляти лікаря про зміни в молочних залозах (див. нижче розділ «Рак молочної залози»). Відповідно до прийнятих норм скринінгу слід проводити спеціальні дослідження, в т.ч. мамографію, з урахуванням індивідуальних клінічних показань.

Стани, що вимагають спостереження

Пацієнтки повинні знаходитися під ретельним наглядом лікаря при наявності тепер або в минулому і в разі загострення під час вагітності або попередньої гормональної терапії нижчезазначених станів. Необхідно брати до уваги, що при лікуванні препаратом Лензетто[®] зазначені стани можуть відновлюватися або ставати більш вираженими, особливо:

- лейоміома (міома матки) або ендометріоз;
- фактори ризику розвитку тромбоемболічних захворювань (див. нижче);
- фактори ризику естрогензалежних пухлин, наприклад рак молочної залози у родичів першого ступеня споріднення;
- артеріальна гіпертензія;

- захворювання печінки (в т. ч. гепатоцелюлярна аденома);
- цукровий діабет з ангіопатією або без неї;
- жовчнокам'яна хвороба;
- мігрень або (сильні) головні болі;
- системний червоний вовчак;
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. нижче);
- епілепсія;
- бронхіальна астма;
- отосклероз.

Причини негайного припинення терапії

Терапію слід припинити при виявленні протипоказань і при таких станах:

- жовтяниця або порушення функції печінки;
- значне підвищення артеріального тиску;
- поява мігреноподібного головного болю;
- вагітність.

Гіперплазія і рак ендометрія

У жінок зі збереженою маткою ризик розвитку гіперплазії та раку ендометрія підвищується у разі тривалого прийому естрогенів як монотерапії. При цьому в залежності від тривалості лікування і дози естрогену ризик раку ендометрія підвищується в 2–12 разів у порівнянні з таким у жінок, які не отримували гормони (див. розділ «Побічні реакції»). Після припинення терапії ризик може залишатися високим щонайменше протягом 10 років.

Додавання прогестагенів циклічно протягом мінімум 12 днів на місяць/28-денний цикл або безперервна комбінована терапія естрогеном і прогестогеном у жінок зі збереженою маткою попереджає підвищення ризику, пов'язаного із ЗГТ тільки естрогенами.

Зменшення ризику ураження ендометрія при додатковому призначенні прогестагенів на тлі застосування препарату Лензетто[®] не вивчалось.

Проривна кровотеча і мажучі виділення іноді спостерігаються в перші кілька місяців лікування. Якщо проривна кровотеча і мажучі виділення відзначаються через деякий час після початку терапії або продовжуються після припинення лікування, то необхідно провести обстеження для виявлення причини, яке може включати біопсію ендометрія для виключення злякисного новоутворення в ендометрії.

Естрогенна стимуляція в режимі монотерапії може призводити до передракових або злякисних трансформацій вогнищ ендометріозу, які залишилися. Таким чином, необхідність додаткового включення прогестагенів у схеми замісної терапії естрогенами слід розглядати для жінок, яким проведено гістеректомію через ендометріоз, якщо є залишкові вогнища ендометріозу.

Рак молочної залози

Відомо, що у жінок, які приймають естроген в комбінації з прогестагеном або тільки естроген для ЗГТ, існує підвищений ризик раку молочної залози, який залежить від тривалості ЗГТ.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія

Результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження WHI (Ініціатива з охорони здоров'я жінок), а також метааналізу проспективних епідеміологічних досліджень показали підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які приймають комбіновані естроген-прогестагенові препарати з метою ЗГТ. Істотне збільшення ризику спостерігалось приблизно через 3 (1–4) роки після початку лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування естрогенів як монотерапії

В ході дослідження WHI не було відзначено підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок з видаленою маткою, які отримують ЗГТ тільки на основі естрогену. У більшості спостережних досліджень було відзначено деяке підвищення ризику раку молочної залози, який був нижчим, ніж у жінок, які отримували естроген-прогестагенову терапію (див. розділ «Побічні реакції»).

Результати великого метааналізу показали, що після припинення лікування підвищений ризик зменшується з часом, а час, необхідний для повернення до початкового рівня, залежить від тривалості попереднього застосування ЗГТ. Якщо ЗГТ застосовували більше 5 років, ризик може зберігатися протягом 10 років і більше.

При ЗГТ, особливо при комбінованому застосуванні естрогену і прогестагену, спостерігається збільшення мамографічної щільності на знімках, що може ускладнювати рентгенологічну діагностику раку молочної залози.

Рак яєчників

Частота раку яєчників набагато нижча частоти раку молочної залози.

Епідеміологічні дані великого метааналізу виявили дещо підвищений ризик у жінок, які приймають як ЗГТ тільки естроген або комбіновані естроген-прогестагенові препарати. Такий ризик зростає протягом 5 років застосування і поступово зменшується після припинення лікування.

Деякі інші дослідження, включаючи WHI, дають змогу припустити, що тривале застосування комбінованих препаратів ЗГТ може бути пов'язане з таким же або трохи меншим ризиком (див. розділ «Побічні реакції»).

Венозна тромбоемболія

- При ЗГТ ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або легеневої тромбоемболії, підвищується в 1,3–3 рази. Імовірність такого ускладнення в перший рік ЗГТ вища, ніж в наступні (див. розділ «Побічні реакції»).
- Пацієнтки з діагностованими тромбофілічними станами мають підвищений ризик ВТЕ. ЗГТ може підвищити цей ризик. Тому ЗГТ протипоказана даній групі пацієнток (див. розділ «Протипоказання»).
- До загально визнаних факторів ризику ВТЕ належать: застосування естрогенів, літній вік, великі хірургічні операції, тривала іммобілізація, ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²), вагітність/післяпологовий період, системний червоний вовчак (СЧВ) та онкологічні захворювання. Не існує єдиної думки щодо можливої ролі варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ.

Необхідно вживати заходів щодо запобігання ВТЕ у всіх пацієнток в післяопераційний період. Якщо передбачається тривала іммобілізація після планового оперативного втручання, рекомендується тимчасово припинити ЗГТ за 4–6 тижнів до операції. Поновлення лікування можливе тільки після повного відновлення рухової активності.

- Жінкам, у яких немає ВТЕ в особистому анамнезі, але родичі I ступеня споріднення мають в анамнезі тромбоз в молодому віці, слід запропонувати обстеження після докладної консультації щодо його обмежень (при скринінгу виявляється тільки частина тромбофілічних порушень).

ЗГТ протипоказана, якщо було виявлено тромбофілічне порушення, не пов'язане з тромбозами, у інших членів сім'ї або якщо це тяжке порушення (наприклад дефіцит антитромбіну, дефіцит протеїну S, протеїну C або комбінація порушень).

- При вирішенні питання про призначення ЗГТ потрібна ретельна оцінка співвідношення користь/ризик у жінок, які постійно отримують антикоагулянтну терапію.
- При розвитку ВТЕ після початку лікування прийом препарату потрібно припинити. При появі перших можливих симптомів тромбоемболії (наприклад болючий набряк нижніх

кінцівок, раптовий біль в грудях, задишка) пацієнтка повинна негайно звернутися до лікаря.

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

У рандомізованих контрольованих дослідженнях не було отримано доказів, що ЗГТ (естроген як монотерапія або в комбінації з прогестагенами) захищає від розвитку інфаркту міокарда у жінок з ІХС або без неї.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія

Відносний ризик ІХС в період лікування комбінованими препаратами для ЗГТ незначно підвищується. Оскільки вихідний абсолютний ризик розвитку ІХС в значній мірі залежить від віку пацієнта, частота додаткових випадків ІХС у жінок, які отримують ЗГТ комбінованими препаратами, дуже низька в групі здорових жінок у віці, близькому до початку менопаузи, але зростає з віком.

Застосування естрогенів як монотерапії

В ході рандомізованих контрольованих досліджень не було відзначено підвищення ризику розвитку ІХС у жінок після гістеректомії, які отримують ЗГТ тільки на основі естрогенів.

Ішемічний інсульт

Ризик ішемічного інсульту при терапії комбінованими естроген-прогестагеновими препаратами і тільки естрогенами підвищується в 1,5 раза. Відносний ризик не залежить від віку пацієнта або тривалості менопаузи. Однак відомо, що вихідний ризик інсульту в значній мірі залежить від віку, тому загальний ризик інсульту у жінок, які приймають ЗГТ, підвищується з віком (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення зору

У жінок, які отримують лікування естрогенами, були описані випадки тромбозу судин сітківки. Застосування препарату потрібно негайно припинити, якщо за результатами об'єктивного обстеження було виявлено раптову повну або часткову втрату зору або раптовий розвиток проптозу, диплопії або мігрені. У разі виявлення набряку диска зорового нерва або пошкодження судин сітківки лікування естрогенами слід повністю відмінити.

Інші стани

Естрогени сприяють затримці рідини, тому пацієнтки із серцевою або нирковою недостатністю потребують пильного нагляду.

Жінкам з гіпертригліцеридемією потрібне ретельне спостереження протягом замісної терапії естрогенами або комбінованої ЗГТ, оскільки у разі застосування естрогенів при гіпертригліцеридемії спостерігалися поодинокі випадки значного підвищення рівня тригліцеридів в плазмі крові з подальшим розвитком панкреатиту.

Естрогени підвищують рівень тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), що призводить до підвищення сумарного рівня в крові тиреоїдних гормонів, який вимірюється за рівнями пов'язаного з білками йоду (РВІ), Т4 (методом колонкової хроматографії або методом радіоімуноаналізу) або Т3 (методом радіоімуноаналізу). Зниження інтенсивності захоплення Т3 смолою відображає підвищення рівня ТЗГ. Концентрації вільного Т4 і вільного Т3 не змінюються. Можливе підвищення рівнів інших зв'язуючих протеїнів в плазмі, наприклад кортикостероїдзв'язуючого глобуліну (КЗГ), глобуліну, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), що призводить до підвищення рівня циркулюючих кортикостероїдних і статевих гормонів відповідно. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів не змінюються. Можуть підвищуватися рівні інших білків плазми (субстрату ангіотензину/реніну, альфа-1-антитрипсину, церулоплазміну).

ЗГТ не покращує когнітивні функції. Існують деякі докази підвищеного ризику розвитку деменції у жінок, які почали безперервну комбіновану ЗГТ або ЗГТ тільки естрогеном у віці понад 65 років.

Нанесення сонцезахисних засобів на шкіру

У разі нанесення сонцезахисних засобів на шкіру приблизно через одну годину після застосування препарату Лензетто[®] ступінь всмоктування естрадіолу може знизитися на 10 %. У разі нанесення сонцезахисних засобів на шкіру приблизно за одну годину до застосування препарату Лензетто[®] впливу на ступінь всмоктування естрадіолу виявлено не було (див. розділ «Фармакокінетика»).

Підвищення температури шкіри

Було вивчено вплив підвищення температури навколишнього середовища при застосуванні препарату Лензетто[®], для ступеня всмоктування естрадіолу було зареєстровано відмінність на рівні 10 %. Даний ефект не був клінічно значущим в разі щоденного застосування препарату Лензетто[®] (див. розділ «Фармакокінетика»). Однак препарат Лензетто[®] слід застосовувати з обережністю при підвищеній температурі навколишнього середовища (сауна, засмага).

Діти

У постреєстраційних повідомленнях були описані випадки набухання і збільшення молочних залоз у дівчат препубертатного віку, ознаки передчасного статевого дозрівання, гінекомастії і збільшення розмірів грудних залоз у хлопчиків препубертатного віку після ненавмисного вторинного впливу препарату Лензетто[®]. У більшості випадків виявлені зміни зникали після припинення впливу препарату Лензетто[®].

Лікарю слід приділяти особливу увагу ненавмисному вторинному впливу препарату Лензетто[®]. Лікар повинен встановити причини аномального статевого розвитку дитини. У разі виявлення змін молочних залоз, що виникли в результаті ненавмисного впливу препарату Лензетто[®] лікар повинен додатково проконсультувати жінок про правила використання і поводження з препаратом Лензетто[®] при контакті з дітьми. Жінки повинні закривати зону нанесення спрею одягом, якщо існує ймовірність контакту іншої особи з цією зоною (особливо дітей). При неможливості забезпечення безпеки застосування препарату Лензетто[®] слід розглянути питання про його скасування.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить 65,47 мг етилового спирту (етанол 96 %) у кожній дозі, що еквівалентно 72,74 % маса/об'єм. Це може спричинити відчуття печіння на ураженій ділянці шкіри.

Рідини, що містять етиловий спирт, є вогнебезпечними. Слід уникати контакту з вогнем, відкритим полум'ям, не курити і не застосовувати такі прилади, як фен, до повного висихання дози спрею.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат Лензетто[®] не показаний для застосування у період вагітності. Якщо вагітність настала під час терапії препаратом Лензетто[®], лікування слід негайно припинити. Результати більшості проведених на сьогодні епідеміологічних досліджень, що належать до випадкового впливу естрогенів на плід, свідчать про відсутність тератогенного та фетотоксичного ефектів.

Годування груддю. Препарат Лензетто[®] не показаний для застосування в період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу препарату на здатність керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами не проводилися.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Лензетто® застосовується 1 раз на добу в режимі монотерапії або в безперервному послідовному режимі (у поєднанні з прогестагеном).

Одну фіксовану дозу спрею наносять 1 раз на добу (початкова доза) на суху і неушкоджену шкіру передпліччя. Дозу можна збільшити до двох нанесень на добу на шкіру передпліччя залежно від вираженості клінічної відповіді пацієнтки. Підвищення дози повинно ґрунтуватися на ступеню вираженості симптомів постменопаузи, при цьому це можливо як мінімум через 4 тижні безперервного лікування препаратом Лензетто®. Максимальна добова доза – 3 нанесення (4,59 мг/добу) на шкіру передпліччя. Рішення про підвищення дози приймає лікар. Пацієнткам, які відчувають труднощі при нанесенні препарату в призначеній дозі на окремі ділянки передпліччя, не перекриваючи їх, препарат Лензетто® можна наносити на ділянки шкіри іншого передпліччя або на ділянки шкіри внутрішньої поверхні стегна. Препарат Лензетто® слід застосовувати щодня в один і той же час.

Для початку та продовження лікування симптомів постменопаузи слід призначити найнижчу ефективну дозу на найкоротший термін (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо симптоми постменопаузи не зменшуються після підвищення дози, пацієнтці слід повернутися до застосування препарату в попередній дозі.

Пацієнтки повинні періодично проходити клінічне обстеження (наприклад, кожні 3 або 6 місяців) для визначення доцільності продовження лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі призначення препарату, що містить естроген, жінкам в період постменопаузи зі збереженою маткою слід також починати лікування прогестогеном, затвердженим як засіб для комбінованої естроген-прогестагенової терапії, для зниження ризику розвитку раку ендометрія. Слід призначати тільки прогестагени, які зареєстровані як засоби для комбінованої естроген-прогестагенової терапії.

Жінки зі збереженою маткою

Жінкам зі збереженою маткою препарат слід призначати в комбінації з прогестагеном, який затверджено як засіб для естроген-прогестагенової терапії в безперервному послідовному режимі лікування з безперервним застосуванням естрогену. Прогестаген застосовують не менше 12–14 днів в ході кожного 28-денного циклу в послідовному режимі дозування.

Пацієнткам, які раніше не отримували замісну гормональну терапію, а також пацієнткам, які переходять з інших видів ЗГТ (циклічної, безперервної або постійної комбінованої), потрібно надати рекомендації щодо правильного початку лікування.

У період застосування естрогену в комбінації з прогестагеном можуть виникати проривні кровотечі. Новий 28-денний цикл лікування починають без перерви в застосуванні препаратів.

Жінки з видаленою маткою

Якщо у жінки раніше не був діагностований ендометріоз, то додаткове застосування прогестагену жінкам з видаленою маткою не рекомендується.

Підвищення температури шкіри

Було вивчено вплив підвищення температури навколишнього середовища при застосуванні препарату Лензетто®, однак клінічно значущих відмінностей у ступені всмоктування Лензетто® виявлено не було. Проте лікарський засіб Лензетто® слід застосовувати з обережністю при підвищеній температурі навколишнього середовища (сауна, засмага).

Нанесення сонцезахисних засобів на шкіру

При нанесенні сонцезахисних засобів на місце аплікації препарату приблизно через одну годину після застосування препарату Лензетто[®] ступінь всмоктування естрадіолу може знизитися на 10 %. У жінок, що використовують сонцезахисні засоби за одну годину до нанесення препарату Лензетто[®], жодного впливу на всмоктування препарату Лензетто[®] не спостерігалось (див. розділ «Фармакокінетика»).

Надлишкова маса тіла і ожиріння

Є обмежені дані, що вказують на те, що ступінь всмоктування препарату Лензетто[®] може знижуватися у жінок з надмірною масою тіла і у жінок з ожирінням. В ході лікування може виникнути потреба в регулюванні дози препарату Лензетто[®]. Зміну дози слід узгодити з лікарем.

У разі операції

У разі операції пацієнтка повинна повідомити хірургу, що застосовує Лензетто[®]. Застосування Лензетто[®] слід припинити приблизно за 4–6 тижнів до операції, щоб зменшити ризик тромбозу. З дозволу лікаря застосування Лензетто[®] можна відновити.

Пропуск дози

Якщо жінка забула застосувати лікарський засіб у звичний час, необхідно застосувати спрей, як тільки про це буде згадано, і потім на наступний день продовжити застосування препарату в звичайному режимі. Якщо час нанесення наступної дози практично наблизився, пропущену дозу не слід наносити, а дочекатися часу нанесення наступної дози і застосувати її у звичайний час. Якщо пропущено застосування однієї або більше доз, перед нанесенням на шкіру слід зробити одне розпилення, не знімаючи кришку з аплікатора. Якщо пацієнтка забуває застосувати препарат, то це підвищує ризик виникнення проривних кровотеч і мажучих кров'янистих виділень.

Спосіб застосування

Флакон містить 56 доз препарату. 1 доза спрею складає 90 мкл розчину. Кількість застосованих розпилень рекомендується відмічати в таблиці на картонній упаковці. Флакон слід утилізувати після застосування 56 доз препарату, навіть якщо в ньому залишився розчин. Добова доза – 1 нанесення фіксованої дози спрею на внутрішню поверхню передпліччя. Якщо призначена добова доза становить дві або три фіксованих дози, наносити їх слід на сусідні ділянки сухої і здорової шкіри внутрішньої поверхні руки між ліктем та зап'ястком (одна за одною, не перекриваючи їх) площею близько 20 см². Слід почекати приблизно 2 хвилини для повного висихання розчину. Якщо це неможливо, слід наносити спрей на внутрішню поверхню стегна. Лензетто[®] не слід наносити на травмовану або пошкоджену шкіру. Не масажуйте і не втирайте Лензетто[®] в шкіру.

Як застосувати Лензетто[®]

Перш ніж застосовувати новий аплікатор вперше, необхідно тричі натиснути на кнопку (активатор), розпиляючи розчин в кришку, не знімаючи її з аплікатора: контейнер слід тримати у вертикальному положенні, як показано на малюнку 1. Натисніть на кнопку аплікатора три рази великим або вказівним пальцем. Спрей готовий до застосування.

НЕ СЛІД проводити подібні дії з аплікатором перед кожним застосуванням. Так слід чинити тільки на початку використання нового флакона. Якщо Ви пропустили одну або кілька доз, підготуйте аплікатор відповідно до інструкцій, наведених у розділі «Пропуск дози».

Малюнок 1.

Переконайтеся в тому, що ви будете розпилювати препарат на здорову, суху і чисту шкіру.

Як слід застосовувати добову дозу

Малюнок 2.

Для розпилення добової дози зніміть кришку з аплікатора і, утримуючи контейнер у вертикальному положенні, направте спеціальний конічний купольний отвір на оброблювану ділянку шкіри (малюнок 2).

Можливо, Вам буде потрібно змстити руку або щільніше притиснути спеціальний конічний купольний отвір, щоб між ним і шкірою не залишилося вільного проміжку.

Натисніть на кнопку аплікатора один раз. Кнопку **слід завжди натискати повністю** і утримувати перед відпусканням.

При необхідності повторного розпилення змститі конічний купольний отвір флакона вздовж руки таким чином, щоб він розташовувався поруч з уже обробленою ділянкою шкіри. Натисніть на кнопку аплікатора один раз.

У разі необхідності третього розпилення знову перемістіть конічний купольний отвір флакона вздовж руки і натисніть на кнопку аплікатора один раз.

Малюнок 3.

Якщо при другому або третьому застосуванні спрею неможливо буде нанести препарат на внутрішню поверхню передпліччя однієї руки, ви можете розпилити його на внутрішню поверхню другого передпліччя. Якщо у вас виникли проблеми з установкою конічного купольного отвору на внутрішню поверхню передпліччя, як показано на малюнку 3, або вам незручно використовувати спрей на передпліччі, ви можете розпилити препарат на внутрішню поверхню стегна.

Малюнок 4.

Після завершення застосування препарату Лензетто[®] завжди закривайте кришкою аплікатор (малюнок 4).

Якщо Ви застосовуєте препарат згідно з інструкцією, незалежно від форми або малюнка плями, залишеної препаратом на шкірі після його нанесення, при кожному застосуванні на шкіру буде наноситися однакова кількість препарату.

Не слід застосовувати Лензетто[®] на шкіру молочних залоз або будь-яку ділянку біля молочних залоз.

Після висихання спрею жінки повинні закрити одягом оброблені ділянки шкіри, щоб унеможливити контакт з ними інших осіб. Зони нанесення не повинні піддаватися впливу води протягом 60 хвилин. Якщо спрей потрапив на інші ділянки шкіри (наприклад, кисть руки), їх слід негайно помити з милом. Іншим особам не слід торкатися ділянок нанесення протягом 60 хвилин після нанесення препарату.

Не дозволяйте дітям торкатися до ділянок передпліч з нанесеним спреєм Лензетто[®]. Якщо дитина доторкнулася до тієї частини руки, куди був нанесений препарат Лензетто[®], потрібно якомога швидше вимити з милом ділянку шкіри дитини з якою відбувався контакт.

Не дозволяйте домашнім тваринам облизувати або кусати ділянку шкіри, оброблену препаратом Лензетто[®]. Невеликі домашні тварин можуть бути особливо сприйнятливими до дії естрогенів, що містяться в препараті Лензетто[®]. Зверніться до ветеринара в разі виявлення у своєї домашньої тварини ознак збільшення молочних залоз/сосків і/або набрякості вульви чи інших порушень.

У дослідженнях ступеня всмоктування естрадіолу залежно від місця нанесення було виявлено, що при нанесенні препарату Лензетто[®] на внутрішню поверхню передпліч ступінь всмоктування був схожим з таким при нанесенні на внутрішню поверхню стегон, але був нижчим, ніж після нанесення на шкіру живота.

Діти.

Препарат Лензетто[®] не показаний для застосування дітям.

Передозування.

Після прийому високих доз препаратів, що містять естрогени, виражених ефектів зареєстровано не було. При передозуванні естрогенів у жінок можуть виникати нудота і блювання, болючість молочних залоз, запаморочення, біль в животі, сонливість/відчуття втоми і кровотечі відміни. Лікування передозування полягає у відміні препарату Лензетто® і призначенні відповідної симптоматичної терапії.

Побічні реакції.

В ході 12-тижневого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження препарату Лензетто® за участю 454 жінок 80–90 % пацієток, рандомізованих для застосування активної речовини, отримували терапію як мінімум протягом 70 днів та 75–85 % пацієток, рандомізованих у групу плацебо, отримували терапію як мінімум протягом 70 днів.

Побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою за MedDRA: часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), поодинокі (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Таблиця 2. Зареєстровані побічні реакції

Клас систем органів	Часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасті (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Поодинокі (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Порушення з боку імунної системи		Реакції гіперчутливості	
Порушення з боку психіки		Пригнічений настрій, безсоння	Тривожність, зниження лібідо, підвищення лібідо
Порушення з боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення	Мігрень
Порушення з боку органів слуху та рівноваги		Вертиго	
Порушення з боку органів зору		Порушення зору	Непереносимість контактних лінз
Порушення з боку серця		Відчуття прискореного серцебиття	
Порушення з боку судин		Артеріальна гіпертензія	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі, нудота	Діарея, диспепсія	Здуття живота, блювання
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	Висип, свербіж	Вузлувата еритема, кропив'янка, подразнення шкіри	Гірсутизм, акне
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини		Міалгія	М'язові спазми
Порушення з боку статевих органів і молочних залоз	Біль у молочних залозах,	Зміна кольору шкіри в ділянці молочних залоз,	Дисменорея, передменструально-подібний синдром,

	набухання молочних залоз, маткові кровотечі/ вагінальні кровотечі, включаючи мажучі виділення, метрорагія	виділення із сосків, поліп шийки матки, гіперплазія ендометрія, кісти яєчника, вагініт	збільшення молочних залоз
Дані лабораторних та інструментальних досліджень	Збільшення маси тіла, зменшення маси тіла	Підвищення активності гамма-глутамілтрансферази, підвищення концентрації холестерину в крові	
Загальні розлади і порушення в місці застосування		Набряк, біль в пахвовій ділянці	Підвищена втомлюваність

Крім того, в рамках постмаркетингового спостереження були зареєстровані нижченаведені побічні реакції.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: алопеція, хлоазма, зміна кольору шкіри.

Ризик розвитку раку молочної залози

- У жінок, які приймають комбіновані препарати естрогену і прогестагену більше 5 років, ризик розвитку раку молочної залози в 2 рази вищий.

- Підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок, що приймають естроген як монотерапію, є меншим, ніж при застосуванні комбінованих естроген-прогестагенових препаратів.

- Ступінь ризику залежить від тривалості лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Оцінки абсолютних ризиків за результатами найбільшого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (WHI) і найбільшого метааналізу проспективних епідеміологічних досліджень наведені нижче.

Таблиця 3. Найбільший метааналіз проспективних епідеміологічних досліджень: очікуваний додатковий ризик раку молочної залози після 5 років лікування у жінок з індексом маси тіла (ІМТ) 27 (кг/м²)

Вік жінки на початку ЗГТ (роки)	Кількість випадків на 1000 жінок, що ніколи не отримували ЗГТ протягом 5 років (50–54 роки)*	Відношення ризиків	Додаткова кількість випадків на 1000 жінок, які отримували ЗГТ, після 5 років лікування
ЗГТ тільки на основі естрогенів			
50	13,3	1,2	2,7
Комбінована естроген-прогестагенова терапія			
50	13,3	1,6	8,0
* На основі захворюваності жінок з ІМТ 27 (кг/м ²) в Англії в 2015 році. Примітка: оскільки захворюваність на рак молочної залози різнилась в країнах ЄС, кількість додаткових випадків раку молочної залози також змінюється пропорційно.			

Таблиця 4. Очікуваний додатковий ризик раку молочної залози після 10 років лікування у жінок з ІМТ 27 (кг/м²)

Вік жінки на початку ЗГТ (роки)	Кількість випадків на 1000 жінок, що ніколи не отримували ЗГТ протягом 10 років (50–59 років)*	Відношення ризиків	Додаткова кількість випадків на 1000 жінок, які отримували ЗГТ, після 10 років лікування
ЗГТ тільки на основі естрогенів			
50	26,6	1,3	7,1
Комбінована естроген-прогестагенова терапія			
50	26,6	1,8	20,8

* На основі захворюваності жінок з ІМТ 27 (кг/м²) в Англії в 2015 році.
Примітка: оскільки захворюваність на рак молочної залози різниться в країнах ЄС, кількість додаткових випадків раку молочної залози також змінюється пропорційно.

Таблиця 5. Дослідження WHI в США: додатковий ризик раку молочної залози після 5 років лікування

Віковий діапазон (роки)	Захворюваність на 1000 жінок, які приймали плацебо протягом 5 років	Відношення ризиків і 95 % ДІ	Додаткова кількість випадків на 1000 жінок, які отримували ЗГТ протягом 5 років (95 % ДІ)
Застосування естрогенів як монотерапії (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)* ²
Естроген і прогестаген (CEE+MPA) †			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

*² Група жінок в дослідженні WHI з видаленою маткою, у яких не виявлено підвищення ризику раку молочної залози.
† Коли аналіз був обмежений жінками, які ніколи не отримували ЗГТ до включення в дослідження, то не було виявлено підвищення ризику в перші 5 років лікування; після 5 років ризик був вищий, ніж у жінок, які коли-небудь отримували ЗГТ.
CEE – кон'югований кінський естроген
MPA – медроксипрогестерону ацетат

Ризик розвитку раку ендометрія

Жінки в період постменопаузи зі збереженою маткою

Ризик раку ендометрія становить приблизно 5 випадків на кожні 1000 жінок зі збереженою маткою, які не отримують ЗГТ.

Жінкам зі збереженою маткою не рекомендується застосування препаратів ЗГТ, що містять тільки естроген, оскільки це підвищує ризик розвитку раку ендометрія (див. розділ «Особливості застосування»).

Залежно від тривалості монотерапії естрогенами і дози естрогену підвищення ризику раку ендометрія за результатами епідеміологічних досліджень варіює від 5 до 55 додатково діагностованих випадків на кожні 1000 жінок у віці 50–65 років.

Додавання прогестагенів до монотерапії естрогенами протягом мінімум 12 днів за цикл може запобігти цьому підвищенню ризику. У дослідженні MWS застосування комбінованої (послідовної або безперервної) ЗГТ протягом п'яти років не підвищувало ризик раку ендометрія (ВР 1,0 [0,8-1,2]).

Рак яєчників

Застосування монотерапії естрогенами або комбінованої терапії естрогенами і прогестагенами пов'язані з невеликим підвищенням ризику виявлення раку яєчників (див. розділ «Особливості застосування»). Метааналіз 52 епідеміологічних досліджень вказує на підвищений ризик розвитку раку яєчників у жінок, що застосовують ЗГТ, у порівнянні з жінками, які ніколи не використовували ЗГТ (1,43 ВР, 95 % ДІ 1,31–1,56). Для жінок віком від 50 до 54 років, що застосовують ЗГТ протягом 5 років, це призводить приблизно до 1 додаткового випадку на 2000 осіб. У жінок віком від 50 до 54 років, які не застосовують ЗГТ, приблизно у 2 жінок з 2000 осіб було діагностовано рак яєчників протягом 5 років.

Ризик виникнення венозної тромбоемболії

При ЗГТ відносний ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або легеневої тромбоемболії, підвищується в 1,3–3 рази. Імовірність такого ускладнення вища у перший рік застосування ЗГТ (див. розділ «Особливості застосування»). Результати дослідження WHI приведені нижче.

Таблиця 5. Дослідження WHI - додатковий ризик ВТЕ після 5 років лікування

Віковий діапазон (роки)	Захворюваність на 1000 жінок, які приймали плацебо протягом 5 років	Відношення ризиків і 95 % ДІ	Додаткова кількість випадків на 1000 жінок, які отримували ЗГТ
Пероральна терапія естрогенами ³			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Комбінована пероральна естроген-прогестагенова терапія			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

³ Дослідження за участю жінок в видаленою маткою.

Ризик ішемічної хвороби серця

Ризик ішемічної хвороби серця незначно підвищений у жінок, які отримували комбіновану ЗГТ у віці понад 60 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик розвитку ішемічного інсульту

- Відносний ризик ішемічного інсульту при монотерапії естрогенами та естроген-прогестагеновій терапії підвищується в 1,5 рази. Ризик геморагічного інсульту при ЗГТ не підвищується.

- Відносний ризик не залежить від віку або тривалості терапії, але оскільки вихідний ризик в значній мірі залежить від віку, то загальний ризик інсульту у жінок, які приймають ЗГТ, підвищується з віком (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 6. Об'єднані дослідження WHI – додатковий ризик ішемічного інсульту⁴ після 5 років застосування

Віковий діапазон (роки)	Захворюваність на 1000 жінок, які приймали плацебо протягом 5 років	Відношення ризиків і 95% ДІ	Додаткова кількість випадків на 1000 жінок, які отримували ЗГТ протягом 5 років
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

⁴ Не проводилося диференціювання між ішемічним і геморагічним інсультом.

Додаткові побічні реакції, які також були зареєстровані на фоні проведення терапії естрогенами і/або прогестагенами: ангіоневротичний набряк, анафілактоїдні/анафілактичні реакції, порушення толерантності до глюкози, депресія, порушення настрою, дратівливість, загострення хореї, загострення епілепсії, деменція (див. розділ «Особливості застосування»), загострення бронхіальної астми, холестатична жовтяниця, підвищення ризику розвитку захворювання жовчного міхура, панкреатит, збільшення розміру гемангіоми печінки, хлоазма або мелазма, які можуть зберігатися і після відміни лікарського засобу; мультиформна еритема, геморагічний висип, випадання волосся на голові, біль у суглобах, галакторея, кістозно-фіброзні зміни тканин молочних залоз, збільшення в розмірі лейоміоми матки, зміни кількості цервікального слизу, ерозія шийки матки, вагінальний кандидоз, гіпокальціємія (раніше виявлена патологія).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливим є отримання звітності про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає можливість здійснювати контроль за співвідношенням користь/ризик для лікарського засобу. Працівники сфери охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Термін придатності після початку застосування - 56 днів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не охолоджувати і не заморожувати! Зберігати в недоступному для дітей місці.

Після початку застосування зберігати при температурі не вище 25 °С. Не охолоджувати і не заморожувати!

Вогнєнебезпечно! Зберігати подалі від відкритого полум'я та нагрівальних приладів.

Упаковка. 6,5 мл розчину (56 доз) у скляному флаконі, який забезпечений дозуючим насосом з розпилювачем і активатором та поміщений в аплікатор з конічним купольним отвором, що закривається кришкою, яка має з внутрішньої сторони поглинаючу прокладку; 1 аплікатор в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гедеон Ріхтер Румунія А.Т.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Куза Воде, 99-105, Тиргу-Муреш, жудець Муреш, 540306, Румунія.