

Листок-вкладыш - информация для пациента

Лензетто[®], 1,53 мг/доза, спрей трансдермальный Действующее вещество: эстрадиол

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Лензетто[®] и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Лензетто[®].
3. Применение препарата Лензетто[®].
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Лензетто[®].
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. Что из себя представляет препарат Лензетто[®] и для чего его применяют

Препарат Лензетто[®] – раствор в форме спрея, содержащий небольшое количество действующего вещества под названием эстрадиол (женский гормон). При нанесении на кожу в соответствии с инструкцией препарат проникает через кожу и поступает в кровь.

Показания к применению

Препарат Лензетто[®] показан для применения у взрослых женщин в возрасте от 18 лет. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для лечения симптомов дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе (не ранее, чем через 6 месяцев после последней менструации), или женщин с хирургической менопаузой, с интактной или удаленной маткой.

Препарат Лензетто[®] также может применяться у женщин, перенесших операцию, при которой удаляются яичники, поскольку это сразу приводит к наступлению менопаузы. Во время менопаузы (то есть после полного прекращения менструаций) в организме женщины резко снижается количество эстрогенов. Это может приводить к появлению таких симптомов, как внезапные ощущения прилива жара к лицу, шее и грудной клетке («приливы»), расстройства сна, раздражительность и сухость во влагалище.

Препарат Лензетто[®] позволяет устранить данные симптомы после наступления менопаузы, восполняя недостаток эстрогена в Вашем организме, чтобы количество эстрогена было близко к тому, каким было до наступления менопаузы.

Врач назначит Вам препарат Лензетто[®], только если эти симптомы серьезно нарушают Вашу повседневную активность.

Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.

Препарат Лензетто[®] не является контрацептивным средством.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед применением препарата Лензетто®

Противопоказания

Не применяйте препарат Лензетто®:

- если у Вас аллергия на эстрадиол или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у Вас есть (или был ранее) или подозревается рак молочной железы;
- если у Вас есть (или был ранее) или подозревается рак, чувствительный к эстрогенам, такой как рак слизистой оболочки матки (эндометрия);
- при наличии кровотечений из половых путей по неясной причине;
- при избыточном утолщении слизистой оболочки матки (гиперплазия эндометрия), по поводу которого не проводилось лечение;
- если у Вас есть (или был ранее) тромб в вене (тромбоз), например, в венах ног (тромбоз глубоких вен) или легких (тромбоэмболия легочной артерии);
- если у Вас есть нарушение свертываемости крови (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина);
- если у Вас есть (или было ранее) заболевание, связанное с образованием тромбов в артериях, например, инфаркт миокарда, инсульт или стенокардия;
- если у Вас есть (или было) заболевание печени, и если результаты функциональных проб не вернулись к норме;
- если у Вас диагностировано редкое наследственное заболевание крови, называемое «порфирия».

Если что-либо из перечисленного ниже относится к Вам. Если Вы не уверены по каким-либо пунктам, проконсультируйтесь с лечащим врачом перед началом приема препарата Лензетто®.

Если какое-либо из вышеперечисленных состояний впервые появилось у Вас на фоне применения препарата Лензетто®, немедленно прекратите его применение и обратитесь к лечащему врачу.

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата Лензетто® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Анамнез (информация о состоянии здоровья) и регулярные медицинские осмотры

Проведение ЗГТ сопряжено с определенными рисками, которые необходимо учитывать при решении вопроса о ее начале и продолжении.

Перед началом (или возобновлением) ЗГТ врач задаст несколько вопросов о Вашем здоровье и здоровье Ваших ближайших родственников. Также врач может провести медицинский осмотр, который при необходимости может включать осмотр молочных желез и/или исследование внутренних органов.

Как только Вы начнете применять препарат Лензетто®, Вам будет необходимо проходить регулярное медицинское обследование (как минимум раз в год). Приходя к врачу на очередной осмотр, обсудите с ним риски и преимущества продолжения терапии препаратом Лензетто®.

Регулярно проходите обследование молочных желез в соответствии с рекомендациями лечащего врача.

Опыт применения препарата Лензетто® у женщин с преждевременной менопаузой (вследствие недостаточности функции яичников или операции по их удалению) ограничен. Если у Вас наступила преждевременная менопауза, риски при проведении ЗГТ могут отличаться. Пожалуйста, проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Сообщите Вашему врачу, если у Вас ранее отмечалось какое-либо из нижеперечисленных состояний, т.к. они могут возобновляться или их течение может ухудшаться на фоне применения препарата Лензетто®. При наличии этих состояний Вам будет необходимо чаще посещать врача для прохождения медицинского осмотра:

- миома матки;
- наличие избыточного роста ткани, выстилающей матку изнутри (гиперплазия эндометрия) или разрастание эндометрия вне матки (эндометриоз) в анамнезе;
- повышенный риск образования тромбов (см. раздел «Тромбы в венах (тромбоз)»);
- повышенный риск появления эстрогензависимого рака (например, если у матери, сестры или бабушки был рак молочной железы);
- высокое артериальное давление;
- заболевание печени, например, доброкачественное новообразование в печени;
- сахарный диабет;
- камни в желчном пузыре;
- мигрень или тяжелые головные боли;
- заболевание иммунной системы, которое поражает многие органы (системная красная волчанка, СКВ);
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- заболевание среднего уха, приводящее к нарушению слуха (отосклероз);
- очень высокое содержание липидов (триглицеридов) в крови;
- задержка жидкости в организме из-за заболеваний сердца или почек;
- врожденный или приобретенный ангионевротический отек.

Прекратите применение препарата Лензетто® и немедленно обратитесь к врачу

Если на фоне проведения ЗГТ Вы заметили что-либо из нижеперечисленного:

- любые состояния, упомянутые в разделе «Не применяйте препарат Лензетто®»;
- пожелтение кожи или белков глаз (желтуха) – это могут быть признаки заболеваний печени;
- отек лица, языка и/или горла и/или затрудненное глотание или крапивница вместе с затрудненным дыханием, что может указывать на развитие ангионевротического отека;
- выраженное повышение артериального давления (симптомами могут быть головная боль, усталость, головокружение);
- впервые возникшие мигреноподобные головные боли;
- если Вы забеременели;
- если Вы заметили признаки тромбоза, например:
 - болезненная отечность и покраснение ног;
 - внезапная боль в груди;
 - затрудненное дыхание.

Более подробная информация представлена в разделе «Тромбы в вене (тромбоз)».

Примечание: препарат Лензетто® не является контрацептивным средством. Если с момента последней менструации прошло менее 12 месяцев или Вам меньше 50 лет, может потребоваться применение дополнительных средств контрацепции, чтобы предотвратить беременность. Обратитесь за консультацией к лечащему врачу.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) и рак

Избыточный рост слизистой оболочки матки (гиперплазия эндометрия) и рак слизистой оболочки матки (рак эндометрия)

Заместительная гормональная терапия только эстрогенами увеличивает риск избыточного утолщения ткани, выстилающей матку изнутри, (гиперплазия эндометрия), и риск рака эндометрия. После прекращения терапии риск может оставаться повышенным в течение как минимум 10 лет.

Добавление гестагена (другого женского полового гормона) к применяемому эстрогену как минимум в течение 12 дней каждого 28-дневного цикла защищает Вас от этого повышенного риска. Поэтому при сохраненной матке лечащий врач назначит Вам отдельно прием гестагена. Если у Вас была удалена матка (была проведена операция – гистерэктомия) проконсультируйтесь со своим врачом о том, можно ли Вам безопасно применять данный препарат без дополнительного назначения гестагена.

Если Вам проводилась операция по поводу эндометриоза (разрастание эндометрия вне матки) и известно, что остались очаги эндометриоза, врач также может назначить дополнительный прием гестагена, чтобы предотвратить воздействие эстрогенов, предраковую или злокачественную трансформацию оставшихся очагов эндометриоза.

На 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет с сохраненной маткой, которые не получают ЗГТ, в среднем диагностируется 5 случаев развития рака эндометрия.

Среди женщин в возрасте от 50 до 65 лет с сохраненной маткой, получающих ЗГТ только на основе эстрогена, диагностируется от 10 до 60 случаев развития рака эндометрия на 1000 женщин (то есть дополнительно от 5 до 55 случаев), в зависимости от дозы и длительности проведения ЗГТ.

Препарат Лензетто® содержит более высокую дозу эстрогенов по сравнению с другими препаратами для ЗГТ только на основе эстрогенов. Риск развития рака эндометрия при одновременном применении препарата Лензетто® с гестагеном не известен.

Непредвиденное кровотечение

«Прорывные» кровотечения и «мажущие» кровянистые выделения могут наблюдаться в первые несколько месяцев применения. Один раз в месяц на фоне применения препарата Лензетто® в случае комбинированного применения с гестагенсодержащим препаратом у Вас будет возникать кровотечение (так называемое кровотечение «отмены»). Однако, в случае непредвиденного кровотечения (через некоторое время после начала применения) или «мажущих» кровянистых выделений (помимо регулярного кровотечения один раз в месяц), которые:

- продолжаются дольше, чем первые 6 месяцев применения препарата;
- возникают после 6 месяцев применения препарата Лензетто®;
- продолжаются после того, как Вы прекратили применять препарат Лензетто®.

Вам следует как можно скорее обратиться к лечащему врачу.

Рак молочной железы

По имеющимся данным применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов или препаратов ЗГТ только на основе эстрогенов связано с увеличением риска развития рака молочной железы. Дополнительный риск зависит от длительности проведения ЗГТ. Он проявляется через 3 года применения препарата. После прекращения ЗГТ риск со временем снижается, но может сохраняться до 10 лет и дольше у женщин, которые принимали ЗГТ на протяжении более 5 лет.

Сравнение: на 1000 женщин в возрасте от 50 до 54 лет, не получающих ЗГТ в течение 5 лет, в среднем рак молочной железы диагностируют у 13–17.

Среди женщин, начавших в возрасте 50 лет принимать ЗГТ на основе только эстрогенов, после 5 лет применения рак молочной железы будет выявлен у 16–17 из 1000 (т.е. дополнительно 0–3 случая).

Среди женщин в возрасте 50 лет начавших принимать эстроген-гестагенную ЗГТ, после 5 лет применения рак молочной железы будет выявлен у 21 из 1000 (т.е. дополнительно 4–8 случаев).

На 1000 женщин в возрасте от 50 до 59 лет, не получающих ЗГТ в течение 10 лет, в среднем рак молочной железы диагностируют у 27.

Среди женщин, начавших в возрасте 50 лет принимать ЗГТ на основе только эстрогенов, после 10 лет применения будет выявлено 34 случая рака молочной железы (т.е. дополнительно 7 случаев).

Среди женщин в возрасте 50 лет начавших принимать эстроген-гестагенную ЗГТ, после 10 лет применения будет выявлено 48 случаев рака молочной железы (т.е. дополнительно 21 случай).

Регулярно проводите самообследование молочных желез. Обратитесь к врачу, если Вы заметили какие-либо изменения:

- втяжение кожи;
- изменения сосков;
- любые образования, которые Вы можете видеть или чувствовать.

Также Вам может быть рекомендовано проведение маммографии в качестве скрининга. В случае проведения маммографии важно проинформировать медсестру/медицинского работника, выполняющего рентгенографию, о том, что Вы получаете ЗГТ, так как на фоне применения этих препаратов может отмечаться повышение рентгенографической плотности молочных желез, способное оказать влияние на результаты маммографии. В случае уплотнения ткани молочных желез на маммограмме могут быть не выявлены некоторые образования.

Рак яичников

Частота рака яичников намного ниже, чем частота рака молочной железы. Длительное проведение монотерапии эстрогенами или комбинированной терапии эстрогенами и гестагенами связывают с небольшим повышением риска рака яичников. Риск проявляется в течение 5 лет применения и постепенно уменьшается после прекращения лечения.

Риск развития рака яичников меняется с возрастом.

Например, за 5-летний период рак яичников диагностируют у 2 из 2000 женщин в возрасте от 50 до 54 лет, не получающих ЗГТ. Среди женщин, получавших ЗГТ в течение 5 лет, частота рака яичников составит около 3 случаев на 2000 женщин (то есть 1 дополнительный случай).

Влияние ЗГТ на сердце и кровообращение

Тромбы в вене (тромбоз)

Риск **венозного тромбоза** среди женщин, получающих ЗГТ (в особенности в первый год), в 1,3–3 раза выше, чем у женщин, не получающих данную терапию.

Тромбоз может представлять серьезную опасность, если хотя бы один тромб попадет в легкие, это может вызывать боль в груди, одышку, обморок или даже привести к летальному исходу.

Вероятность венозного тромбоза увеличивается с возрастом, а также при наличии следующих состояний. Проинформируйте своего лечащего врача, если какое-либо из перечисленных состояний относится к Вам:

- Вы в течение длительного времени не можете ходить из-за хирургического вмешательства, травмы или заболевания (см. раздел 3 «Если Вам необходима операция»);
- у Вас избыточная масса тела (индекс массы тела >30 кг/м²);
- у Вас есть какое-либо заболевание, связанное с повышенным тромбообразованием, требующее длительной терапии препаратами, препятствующими образованию тромбов;
- если у Вас варикозное расширение вен;
- если у кого-либо из ваших родственников был тромбоз сосудов ног, легочных артерий или других органов в молодом возрасте;
- если у Вас системная красная волчанка (СКВ);
- если у Вас рак.

Симптомы тромбоза описаны в разделе «Прекратите применение препарата Лензетто® и немедленно обратитесь к врачу».

У женщин старше 50 лет, не получающих ЗГТ, за 5-летний период тромбоз вен развивается в 4–7 случаях на 1000 женщин.

Среди женщин в возрасте старше 50 лет, получающих эстроген-гестагенную ЗГТ в течение 5 лет, тромбоз вен развивается у 9–12 из 1000 (т.е. 5 дополнительных случаев).

Среди женщин в возрасте старше 50 лет, перенесших гистерэктомию (удаление матки) и получающих ЗГТ только на основе эстрогена в течение 5 лет, тромбоз вен развивается у 5–8 из 1000 (т.е. 1 дополнительный случай).

В случаях, когда предполагается длительная иммобилизация после планового оперативного вмешательства рекомендуется приостановить ЗГТ за 4–6 недель до операции. Возобновление лечения возможно только после полного восстановления двигательной активности.

При развитии венозного тромбоза после начала лечения прием препарата должен быть прекращен. Необходимость немедленно обратиться к лечащему врачу при появлении возможных симптомов тромбоэмболии (например, болезненность и/или отечность нижних конечностей, внезапная боль в грудной клетке, одышка).

Заболевание сердца (инфаркт миокарда)

Данных о том, что ЗГТ предотвращает развитие инфаркта миокарда, не имеется.

У женщин старше 60 лет, получающих эстроген-гестагенную ЗГТ, вероятность развития заболеваний сердца незначительно выше, чем у тех, кто не получает ЗГТ. Среди женщин с удаленной маткой и получающих ЗГТ только на основе эстрогена, не отмечается повышения риска развития заболеваний сердца.

Инсульт

Риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, в 1,5 раза выше чем у женщин, не получающих данной терапии. Число случаев инсульта на фоне ЗГТ увеличивается с возрастом.

Сравнение: у женщин старше 50 лет, не получающих ЗГТ, за 5-летний период инсульт развивается в 8 случаях из 1000. Среди женщин того же возраста, получающих ЗГТ, количество выявленных случаев за 5 лет составит 11 из 1000 (т.е. 3 дополнительных

случая). Риск развития инсульта не зависит от возраста, длительности терапии и времени от начала менопаузы.

Другие состояния

ЗГТ не предотвращает развития нарушений памяти. Есть некоторые данные о том, что у женщин, начавших ЗГТ в возрасте старше 65 лет, несколько увеличен риск нарушения памяти. Проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Эстрогены могут вызвать задержку жидкости в организме, если у Вас отмечаются симптомы сердечной или почечной недостаточности, Вы должны находиться под постоянным наблюдением врача.

Экзогенные эстрогены могут провоцировать или ухудшать симптомы наследованного или приобретенного ангионевротического отека.

У женщин с гипертриглицеридемией в анамнезе требуется тщательное наблюдение при заместительной терапии эстрогенами или комбинированной ЗГТ, поскольку при применении эстрогенов при этом состоянии наблюдались редкие случаи значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови с последующим развитием панкреатита.

Лабораторные анализы

Если Вам назначили анализ крови, уведомите лечащего врача или сотрудника лаборатории о том, что Вы применяете препарат Лензетто[®], поскольку он может влиять на результаты некоторых анализов.

Дети и подростки

Препарат Лензетто[®] не показан для применения у детей и подростков.

Эстроген в препарате Лензетто[®] может быть случайно перенесен пациенткой на кожу других лиц. Не позволяйте другим людям, в особенности детям, прикасаться к обработанному участку кожи, при необходимости укройте обработанные участки кожи, до высыхания раствора. Если ребенок дотронулся до той части руки, куда был нанесен эстрадиол, как можно скорее вымойте контактировавший участок кожи ребенка с мылом. Из-за переноса эстрадиола у ребенка могут развиваться симптомы, характерные для периода полового созревания (например, набухание молочных желез). В большинстве случаев состояние молочных желез возвращается к норме после устранения воздействия спрея эстрадиола.

Обратитесь за медицинской помощью в случае выявления у ребенка соответствующих симптомов (увеличение молочных желез или других половых изменений), которые могут быть связаны со случайным воздействием спрея эстрадиола.

Другие препараты и препарат Лензетто[®]

Сообщите лечащему врачу, если Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать любые другие препараты, в том числе препараты, отпускаемые без рецепта, растительные препараты или другие натуральные средства.

Некоторые лекарственные препараты могут взаимодействовать с препаратом Лензетто[®]. Это может приводить к появлению нерегулярных кровотечений. К таким препаратам относятся:

- средства для лечения эпилепсии (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин);
- противотуберкулезные препараты (например, рифампицин, рифабутин);

- препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, невирапин, эфавиренз, ритонавир и нелфинавир);
- растительные препараты, содержащие *Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)*);
- применение препаратов для лечения гепатита С (НСV) (таких как комбинации, включающие, омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, а также терапия глекапревиром/пибрентасвиром) может привести к повышению показателей функции печени (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)) у женщин, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол. Препарат Лензетто® содержит вместо этинилэстрадиола эстрадиол. Неизвестно, приводит ли применение указанной комбинации препаратов для лечения гепатита С одновременно с препаратом Лензетто® к повышению активности АЛТ. В данной ситуации необходимо проконсультироваться с лечащим врачом.

Беременность и грудное вскармливание

Препарат Лензетто® применяется только у женщин в постменопаузе. Если Вы забеременели, прекратите применение препарата и обратитесь к лечащему врачу.

Препарат Лензетто® не следует применять в период грудного вскармливания.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Влияние препарата Лензетто® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами неизвестно.

Препарат Лензетто® содержит этиловый спирт

Препарат содержит 65,47 мг этилового спирта в каждой дозе, что эквивалентно 72,74% м/об. Это может вызвать ощущение жжения при нанесении на поврежденную кожу.

Жидкости, содержащие этиловый спирт, являются огнеопасными. Хранить вдали от огня.

Следует избегать контакта с открытым огнем, зажженной сигареты или использования некоторых горячих устройств (например, фена), при нанесении спрея на кожу, пока спрей не высохнет.

3. Применение препарата Лензетто®

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача.

При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза

Лечащий врач постарается назначить Вам препарат в наименьшей возможной дозе на протяжении минимального периода времени для устранения имеющихся симптомов. В ходе лечения доза может быть скорректирована врачом в соответствии с Вашими потребностями. Если Вы считаете, что доза слишком велика или терапия недостаточно эффективна, проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Если Вам не была проведена гистерэктомия (операция по удалению матки), лечащий врач назначит Вам препарат, содержащий другой гормон под названием «гестаген», для устранения влияния эстрогенов на эндометрий. Лечащий врач объяснит Вам, как следует применять этот препарат. В конце курса применения гестагена может возникнуть кровотечение «отмены» (см. раздел «Непредвиденное кровотечение»).

Если Вам предстоит операция

Если Вам требуется проведение хирургического вмешательства, сообщите хирургу, что Вы применяете препарат Лензетто®. Вам может потребоваться прекратить применение препарата приблизительно за 4–6 недель до проведения вмешательства для снижения риска тромбоза (см. раздел 2 «Тромбы в венах»). Уточните у своего лечащего врача, когда Вы сможете возобновить применение препарата Лензетто®.

В какой дозе следует применять препарат Лензетто®

Ваш лечащий врач, вероятно, сначала назначит Вам препарат в наименьшей дозе (по одному распылению в день). Проконсультируйтесь со своим лечащим врачом относительно эффективности данного препарата для Вас. В случае необходимости лечащий врач повысит дозу до двух распылений в день. Максимальная суточная доза составляет 3 распыления в день.

Как часто следует применять препарат Лензетто®

Все дозы спрея, назначенные лечащим врачом, следует наносить 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 устранении приливов, связанных с менопаузой.

Путь и (или) способ введения

Куда наносить препарат Лензетто®

Спрей следует наносить на сухую и здоровую кожу внутренней поверхности предплечья. Если это невозможно, спрей следует наносить на внутреннюю поверхность бедра.

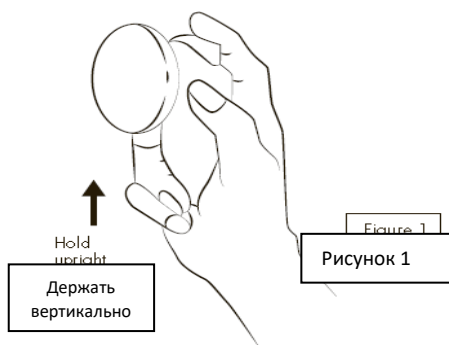
Не наносите препарат Лензетто® на область молочных желез и соседние участки.

Как наносить препарат Лензетто®

Для заполнения 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. Перед первым применением нажмите на клапан аппликатора три раза большим или указательным пальцем, распыляя раствор в крышку, не снимая ее с аппликатора.

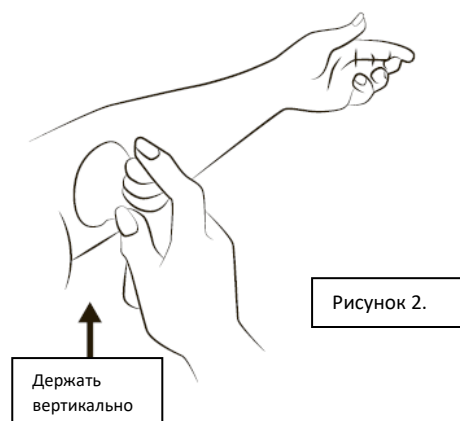
Спрей готов к применению.

НЕ СЛЕДУЕТ повторять эти действия с аппликатором перед каждым применением. Это необходимо только в начале использования нового флакона. Если Вы пропустили одну или несколько доз, подготовьте аппликатор в соответствии с инструкциями, приведенными в разделе «Если Вы забыли применить препарат Лензетто®».



Убедитесь, что Вы будете распылять препарат на здоровую, сухую и чистую кожу.

Как наносить суточную дозу препарата



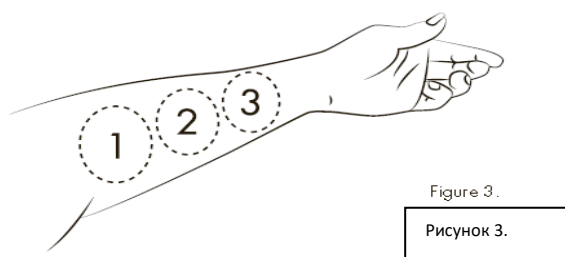
Для нанесения суточной дозы снимите крышку с аппликатора, и, удерживая флакон в вертикальном положении, прижмите пластиковый раструб к обрабатываемому участку кожи (Рисунок 2).

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

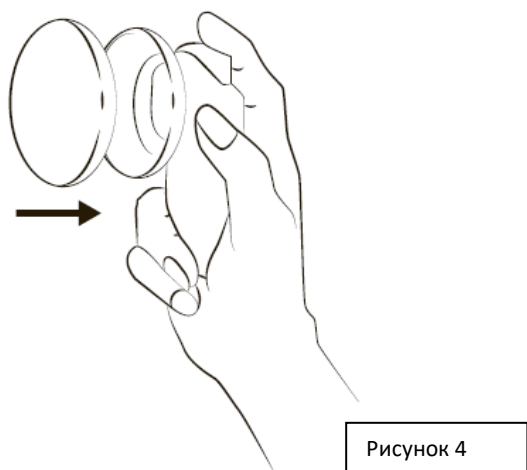
Нажмите на клапан аппликатора один раз. На клапан следует **надавить полностью** и удерживать в этом положении некоторое время.

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

При необходимости применить препарат третий раз сместите раструб флакона еще раз и нажмите на клапан аппликатора один раз.



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



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

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

Прежде чем одеться, следует выждать приблизительно **2** минуты для полного высыхания раствора. Не следует принимать ванну или душ в течение как минимум **60** минут. Если вы распылили препарат Лензетто® на другой участок кожи (например, на кисти рук), немедленно вымойте этот участок кожи водой с мылом.

Препарат Лензетто® не следует наносить на поврежденную кожу.

После нанесения препарат Лензетто® не следует втирать в кожу.

Не позволяйте другим людям касаться участка кожи, на который Вы наносили препарат, пока раствор не высохнет, при необходимости через 2 минуты после нанесения закройте одеждой участок кожи, на которой был нанесен препарат. Если другой человек (в особенности ребенок) случайно прикоснется к обработанному препаратом Лензетто® участку кожи, попросите его/ее немедленно вымыть кожу водой с мылом.

Другая полезная информация

Солнцезащитные средства могут изменять степень всасывания эстрогена, содержащегося в препарате Лензетто®. При нанесении солнцезащитных средств на место

нанесения препарата приблизительно через один час после его применения степень всасывания эстрадиола может снизиться на 10%.

Избегайте использования солнцезащитных средств на том участке кожи, куда Вы наносите препарат Лензетто®. Однако если Вам требуется использовать солнцезащитное средство, его следует нанести не менее чем за 1 час до применения препарата Лензетто®. Препарат Лензетто® следует применять с осторожностью в условиях, связанных с повышенной температурой, например, в сауне или при приеме солнечных ванн.

Имеются ограниченные данные, указывающие на то, что степень всасывания препарата Лензетто® может снижаться у женщин с избыточной массой тела. Пожалуйста, проконсультируйтесь с врачом. В ходе лечения доза может быть скорректирована врачом в соответствии с Вашими потребностями.

Если Вы применили препарата Лензетто® больше, чем следовало

Если Вы нанесли больше препарата Лензетто®, чем следовало, или при случайном применении препарата детьми обратитесь к своему врачу или в больницу для оценки возможных рисков и получения рекомендаций в отношении дальнейших действий.

Если Вы нанесли больше препарата Лензетто®, чем следовало, может ухудшиться общее самочувствие, возникнуть рвота и кровотечение «отмены» (непредвиденное кровотечение из влагалища).

Если Вы забыли применить препарат Лензетто®

Если Вы забыли применить препарат Лензетто® в обычное время, восполните пропущенную дозу в максимально короткие сроки после того, как вспомните о необходимости применения препарата, а затем продолжайте применять в обычном режиме в последующие дни.

Если время нанесения следующей дозы практически наступило, необходимо подождать оставшееся время до применения следующей дозы и продолжить использовать препарат в обычном режиме.

Если Вы забыли нанести одну или несколько доз, перед следующим использованием следует однократно нажать на клапан, не снимая крышки с аппликатора.

Не применяйте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную.

Если Вы забыли применить препарат, то это повышает риск возникновения «прорывных» кровотечений и «мажущих» кровянистых выделений.

Если Вы прекратили применение препарата Лензетто®

Ваш лечащий врач объяснит, как следует прекратить применение препарата при завершении лечения.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам препарат Лензетто® может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Следующие заболевания чаще регистрируют у женщин, получающих ЗГТ, по сравнению с женщинами, не получающими данную терапию:

- рак молочной железы;
- патологический рост или рак эндометрия (гиперплазия или рак эндометрия);

- рак яичников;
- образование тромбов в венах нижних конечностей или в легких (венозная тромбоэмболия);
- заболевание сердца;
- инсульт;
- заболевание желчного пузыря;
- высокое артериальное давление;
- заболевания печени;
- высокая концентрация глюкозы в крови;
- возможно нарушение памяти в случае начала ЗГТ в возрасте старше 65 лет.

Более подробная информация о данных нежелательных реакциях представлена в разделе 2.

Некоторые нежелательные реакции могут быть серьезными.

Следующие симптомы требуют немедленного медицинского внимания:

- внезапная боль в груди;
- боль в области грудной клетки, распространяющаяся на руку или шею;
- затрудненное дыхание;
- болезненная отечность и покраснение ног;
- пожелтение кожи лица или белков глаз (желтуха);
- непредвиденное кровотечение из влагалища («прорывное» кровотечение) или «мажущие» кровянистые выделения после применения препарата Лензетто® в течение некоторого времени или после прекращения лечения;
- изменения молочных желез, в том числе втяжение кожи молочной железы, изменения в области сосков, образования, которые Вы можете видеть или чувствовать;
- болезненные менструации;
- головокружения и обморочные состояния;
- изменение речи;
- нарушение зрения;
- необъяснимая мигреноподобная головная боль.

При возникновении серьезных нежелательных реакций или при возникновении нежелательных реакций, не указанных в данном листке-вкладыше, обратитесь к своему лечащему врачу.

На фоне применения препарата Лензетто® были зарегистрированы следующие нежелательные реакции:

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

головная боль, боль в животе, тошнота, сыпь, кожный зуд, нерегулярные маточные или кровотечения из влагалища, включая «мажущие» выделения, напряжение в молочных железах, боль в молочных железах, повышение или снижение массы тела.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

аллергические реакции, подавленное настроение, бессонница (нарушение сна), головокружение, вестибулярное головокружение (чувство головокружения или «вращения»), нарушение зрения, ощущение сердцебиения, диарея, диспепсия (нарушение пищеварения), повышенное артериальное давление, узловатая эритема (характеризующаяся появлением болезненных красноватых узелков на коже),

крапивница (распространенные или локальные высыпания или образования), раздражение кожи, отечность вследствие задержки жидкости (отеки), боль в мышцах, изменение цвета кожи молочных желез, выделения из сосков, полипы (небольшие разрастания тканей) в матке или шейке матки, гиперплазия эндометрия, киста яичника, воспаление половых органов (вагинит), повышение активности ферментов печени и концентрации холестерина в крови, боль в подмышечной области.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000 пациенток):

тревожность, снижение или повышение полового влечения, мигрень, непереносимость контактных линз, вздутие живота, рвота, усиление роста волос на теле, угревая сыпь, мышечные спазмы, болезненные менструации, предменструальноподобный синдром, увеличение молочных желез, утомляемость.

Другие нежелательные реакции на фоне применения препарата Лензетто® с **неизвестной частотой (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно)** были зарегистрированы в период пострегистрационного наблюдения: выпадение волос (алопеция), хлоазма (появление пигментированных участков на лице золотисто-коричневого цвета, так называемая «маска беременности»), изменение цвета кожи.

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы на фоне применения других препаратов для ЗГТ:

серьезная аллергическая реакция, приводящая к развитию отека лица или горла (ангионевротический отек), анафилактоидные/анафилактические реакции (серьезная аллергическая реакция, которая приводит к затруднению дыхания и появлению головокружения), нарушение толерантности к глюкозе, депрессия, нарушения настроения, раздражительность, обострение хореи («пляска святого Витта»), обострение эпилепсии, деменция, обострение бронхиальной астмы, заболевания желчного пузыря, пожелтение кожи (желтуха), воспаление поджелудочной железы, доброкачественная опухоль гладкой мускулатуры матки, различные кожные заболевания: изменение цвета кожи, в особенности лица или шеи, известное как «маска беременности» (хлоазма); наличие болезненных красноватых узелков на коже (узловатая эритема); высыпания с покраснением кожи или формированием язв (мультиформная эритема), геморрагическая сыпь, выпадение волос, боли в суставах, выделение молока из молочных желез, уплотнение молочных желез, увеличение в размере доброкачественной опухоли гладкой мускулатуры матки, изменение секреции и внутренней оболочки шейки матки, воспаление влагалища, грибковая инфекция влагалища (кандидоз влагалища), низкое содержание кальция в крови.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»):
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения
«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО
Адрес: 0051 г. Ереван, пр. Комитаса 49/5
Отдел мониторинга безопасности лекарств
Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05
Электронная почта: vigilance@pharm.am
Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»):
<http://www.pharm.am>

Республика Беларусь
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а
Отдел фармаконадзора
Телефон: +375 17 242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»):
<https://www.rceth.by>

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13
Телефон: +7 7172 235-135
Электронная почта: pdlc@dari.kz
Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»):
<https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Телефон: 0800 800-26-26
Электронная почта: pharm@dlsmi.kg
Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»): <http://www.dlsmi.kg>

5. Хранение препарата Лензетто®

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на картонной пачке и флаконе.

Датой истечения срока годности является последний день месяца.

Препарат следует использовать в течение 56 дней после первого вскрытия.

Данный препарат не хранить в холодильнике и не замораживать!

Хранить при температуре не выше 25°C.

В составе препарата содержится этиловый спирт, являющийся легковоспламеняющимся веществом. Хранить вдали от открытого пламени или нагревательных приборов.

Не сливать остатки препарата в канализацию и не выбрасывать вместе с твердыми бытовыми отходами. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Лензетто® содержит

Действующим веществом является эстрадиола гемигидрат (эстрадиол).

Одна доза содержит 1,58 мг эстрадиола гемигидрата (эквивалентно 1,53 мг эстрадиола).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются:

октисалат

96% этанол.

Внешний вид препарата Лензетто® и содержимое его упаковки

Прозрачный, бесцветный или светло-желтый раствор.

Лензетто® – трансдермальный спрей, содержащий раствор эстрадиола и октисалата в этаноле.

6,5 мл препарата помещают во флакон из стекла желтого цвета вместимостью 10 мл, 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.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

1 флакон содержит 6,5 мл раствора и предназначен для распыления 56 доз по 0,09 миллилитра после соответствующей подготовки. Отмечайте количество распылений в таблице на картонной коробке. В одной дозе содержится 1,53 мг эстрадиола.

Не следует использовать флакон препарата Лензетто® для высвобождения большего, чем заявлено, числа доз, даже при неполном опорожнении флакона.

Держатель регистрационного удостоверения

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

Gedeon Richter Plc.

1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary

Phone: +36-1-431-4000

E-mail: drugsafety@richter.hu

Производитель

Румыния

Гедеон Рихтер Румыния А.О.,

Gedeon Richter Romania S.A.,

Str. Cuza-Voda nr. 99-105, Targu-Mures, 540306, Romania

За любой информацией о препарате, а также случаях возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

Адрес: 0010 г. Ереван, ул. Закяна, д. 2

Телефон: +374 10 53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-23 (претензии по качеству),

+7 7272 58-26-22 (фармаконадзор), +7 701 787-47-01 (фармаконадзор)

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

Адрес: 720005 г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 "А",

бизнес-центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996 312 98-81-16

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза <https://eec.eaeunion.org>.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лензетто, 1,53 мг/доза, спрей трансдермальный

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эстрадиола гемигидрат (эстрадиол).

При одном распылении спрея высвобождается 0,09 мл раствора, содержащего 1,58 мг эстрадиола гемигидрата, что эквивалентно 1,53 мг эстрадиола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: при одном распылении спрея высвобождается 0,09 мл раствора, содержащего 65,47 мг этанола. (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Спрей трансдермальный.

Прозрачный, бесцветный или светло-желтый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Лензетто показан для применения у взрослых женщин в возрасте от 18 лет.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для лечения симптомов дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе (не ранее, чем через 6 месяцев после последней менструации, или женщин с хирургической менопаузой, с интактной или удаленной маткой).

Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Лензетто применяется 1 раз в сутки, в режиме монотерапии или в непрерывном последовательном режиме (в комбинации с гестагеном).

Стартовая доза составляет одну фиксированную дозу спрея, которую наносят один раз в сутки на сухую неповрежденную кожу предплечья.

В зависимости от выраженности клинического ответа доза может быть увеличена до двух распылений в сутки на кожу предплечья. Увеличение дозы должно быть основано

на степени выраженности симптомов постменопаузы, при этом оно возможно только после 4-х недель непрерывного применения препарата Лензетто.

Максимальная суточная доза составляет 3 фиксированные дозы спрея (4,59 мг/сутки), нанесенные на кожу предплечья.

Увеличение дозы проводится по назначению врача.

Для пациенток, испытывающих трудности при нанесении препарата в назначенной дозе на отдельные, неперекрывающиеся участки кожи предплечья, препарат Лензетто может быть нанесен на кожу другого предплечья, или на кожу внутренней поверхности бедра.

Для начала и продолжения лечения симптомов постменопаузы следует применять минимальную эффективную дозу на протяжении минимального периода времени (см. также раздел 4.4.).

Если выраженность симптомов постменопаузы не уменьшается после повышения дозы, следует вернуться к применению препарата в предыдущей дозе.

Пациентки должны проходить периодическое медицинское обследование (например, каждые 3–6 месяцев) для определения целесообразности продолжения лечения (см. раздел 4.4).

При применении препарата, содержащего эстроген, у женщин в постменопаузе с интактной маткой, следует назначить одновременный прием гестагена, одобренного для комбинированной эстроген-гестагенной терапии, для снижения риска развития рака эндометрия. Должны применяться только гестагены, зарегистрированные в качестве средств для комбинированной эстроген-гестагенной терапии.

Женщины с интактной маткой

У женщин с интактной маткой препарат следует применять в комбинации с гестагеном, одобренным в качестве средства для эстроген-гестагенной терапии, в непрерывном последовательном режиме с непрерывным применением эстрогена. Гестаген применяют последовательно на протяжении не менее 12–14 дней в ходе каждого 28-дневного цикла. Пациенткам, не получающим ЗГТ, а также пациенткам, переходящим с других видов ЗГТ (циклической, непрерывной или постоянной) должны быть даны рекомендации о том, как правильно начинать применение препарата.

В период применения эстрогена в комбинации с гестагеном могут возникать кровотечения «отмены». Новый 28-дневный цикл лечения начинают без перерыва в применении препаратов.

Женщины с удаленной маткой

У женщин с удаленной маткой при отсутствии в анамнезе эндометриоза дополнительное применение гестагена не рекомендуется.

Пропуск дозы

При пропуске дозы пациентке следует нанести пропущенную дозу сразу после того, как вспомнит об этом, 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.

При пропуске одной или больше доз перед нанесением на кожу следует произвести одно распыление, не снимая крышку с аппликатора. Пропуск применения препарата повышает риск возникновения «прорывных» кровотечений и «мажущих» кровянистых выделений.

Особые группы пациенток

Избыточная масса тела и ожирение

Имеются ограниченные данные, указывающие на то, что скорость и степень всасывания препарата Лензетто может снижаться у женщин с избыточной массой тела и у женщин, страдающих ожирением. У этой группы пациенток может потребоваться коррекция дозы препарата Лензетто. Коррекция дозы проводится врачом.

Пациентки пожилого возраста

Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.

Дети

Препарат Лензетто не применяется у детей.

Способ применения

При нанесении препарата, флакон следует держать в вертикальном положении. Для заполнения насоса перед первым применением необходимо трижды распылить раствор, не снимая крышку с аппликатора (Рисунок 1).

Суточная доза – одна фиксированная доза спрея, распыленная на внутреннюю поверхность предплечья. Если суточная доза составляет две или три фиксированные дозы, наносить их следует на соседние неперекрывающиеся участки кожи (площадью около 20 см²) внутренней поверхности предплечья. Следует выждать приблизительно 2 минуты для полного высыхания раствора.

При изучении степени всасывания эстрадиола в зависимости от места нанесения было показано, что при нанесении препарата Лензетто на внутреннюю поверхность предплечий степень всасывания была сходна со степенью всасывания при нанесении на внутреннюю поверхность бедер, но была ниже при нанесении на кожу живота.

Если препарат применяется в соответствии с изложенными указаниями, с каждым распылением на кожу доставляется одинаковое количество действующего вещества, независимо от формы и рисунка пятна, оставленного препаратом на коже при нанесении.



Пациентке необходимо убедиться, что она будет распылять препарат на здоровую, сухую и чистую кожу.

Как наносить суточную дозу препарата



Для нанесения суточной дозы необходимо снять крышку с аппликатора, и, удерживая флакон в вертикальном положении, прижать пластиковый раструб к обрабатываемому участку кожи (Рисунок 2).

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

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

При необходимости повторного применения препарата необходимо сместить раструб флакона таким образом, чтобы он располагался рядом с уже обработанным участком кожи. Нажать на клапан аппликатора один раз.

При необходимости применить препарат третий раз необходимо сместить раструб флакона еще раз и нажать на клапан аппликатора один раз.

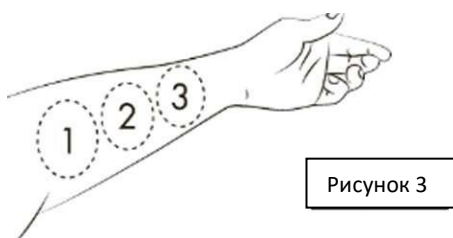


Рисунок 3

Если при втором или третьем применении спрея невозможно будет нанести препарат на внутреннюю поверхность предплечья одной руки, можно распылить его на внутреннюю поверхность другого предплечья. Если возникли проблемы с установкой распылителя на внутренней поверхности предплечья, как показано на рисунке 3, или пациентке неудобно использовать спрей на предплечье, можно распылить препарат на внутреннюю поверхность бедра.



Рисунок 4

После завершения применения препарата Лензетто следует всегда одевать крышку на флакон (Рисунок 4).

Повышенная температура кожи

При оценке влияния повышенной температуры окружающей среды клинически значимых различий в степени всасывания препарата Лензетто выявлено не было. Однако, следует соблюдать осторожность при применении препарата Лензетто в условиях с повышенной температурой, например, при посещении сауны или при приеме солнечных ванн.

Применение солнцезащитных средств

При нанесении солнцезащитных средств на место нанесения препарата приблизительно через один час после его применения степень всасывания эстрадиола может снизиться на 10%. Нанесение солнцезащитного средства за один час до применения препарата Лензетто не оказывает значимого влияния на степень всасывания эстрадиола (см. раздел 5.2.).

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

После высыхания раствора необходимо закрыть одеждой обработанные участки кожи во избежание возможных контактов с ними других лиц. Зоны нанесения не должны

подвергаться воздействию воды, как минимум, в течение 60 минут после нанесения препарата. Другим лицам не следует прикасаться к участкам нанесения в течение 60 минут после нанесения препарата.

Пациенток следует проинформировать о недопустимости контакта детей с участками кожи, на которые нанесен спрей, содержащий эстрадиол (см. раздел 4.4). Если ребенок дотронулся до этого участка, необходимо как можно скорее вымыть с мылом контактировавший участок кожи ребенка.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);
- диагностированные, подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли или наличие их в анамнезе (например, рак эндометрия);
- кровотечение из половых путей неясной этиологии;
- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- венозные тромбозы и тромбоэмболические заболевания в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии);
- диагностированные тромбофилические расстройства (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина, см. раздел 4.4);
- артериальные тромбозы и тромбоэмболические заболевания в анамнезе или в настоящее время (в т.ч. стенокардия, инфаркт миокарда);
- острое заболевание печени или заболевание печени в анамнезе, если результаты функциональных проб не вернулись к норме;
- порфирия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Для лечения симптомов постменопаузы ЗГТ назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни пациенток. Во всех случаях по меньшей мере раз в год следует проводить тщательную оценку рисков и пользы, и продолжать ЗГТ до тех пор, пока польза от применения препарата превышает риски.

Данные о рисках, связанных с ЗГТ в случае преждевременной менопаузы, ограничены. Поскольку абсолютный риск у молодых женщин ниже, соотношение пользы и риска для этой группы может быть более благоприятным, чем для женщин более старшего возраста.

Медицинское обследование / динамическое наблюдение

Перед началом или возобновлением ЗГТ следует собрать полный медицинский и семейный анамнез. При этом следует провести медицинское обследование (включая обследование органов малого таза и молочных желез) с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. В ходе лечения рекомендуется проводить периодические осмотры, частоту и характер которых необходимо подбирать индивидуально для каждой пациентки. Пациентки должны быть информированы о необходимости сообщать об изменениях в молочных железах врачу (см. ниже раздел «Рак молочной железы»). Исследования, включая методы инструментального обследования, в т.ч. маммография, должны проводиться в соответствии с принятыми нормами и адаптироваться к индивидуальным потребностям каждой пациентки.

Состояния, которые требуют дополнительного наблюдения

Пациентки должны находиться под пристальным наблюдением врача, если любое из нижеперечисленных состояний присутствует, возникало ранее и/или усугублялось во время беременности или предшествующей гормональной терапии. Необходимо принимать во внимание, что при применении препарата Лензетто данные состояния могут рецидивировать или обостряться, в частности:

- лейомиома (миома матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбэмболических заболеваний (см. ниже);
- факторы риска эстрогензависимых опухолей, например, рак молочной железы у родственников первой степени;
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (например, аденома печени);
- сахарный диабет с или без диабетической ангиопатии;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрень или сильная головная боль;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. ниже);
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- атеросклероз.

Причины для немедленного прекращения терапии

Применение препарата Лензетто следует прекратить при выявлении противопоказаний и при следующих состояниях:

- желтуха или нарушение функции печени;

- значительное повышение артериального давления;
- вновь возникшие приступы мигреноподобной головной боли;
- беременность.

Гиперплазия и рак эндометрия

У женщин с интактной маткой риск развития гиперплазии и рака эндометрия повышается при длительном приеме только эстрогенов. Частота развития рака эндометрия составляет примерно 5 случаев на каждые 1000 женщин с интактной маткой, не получающих ЗГТ.

В зависимости от продолжительности применения препаратов, содержащих только эстроген, и его дозы, увеличение риска рака эндометрия по результатам эпидемиологических исследований варьирует от 5 до 55 дополнительно диагностированных случаев на каждые 1000 женщин в возрасте 50–65 лет (отмечается повышение в 2–12 раз в сравнении с женщинами, не применявшими эстрогены).

После прекращения терапии риск может оставаться повышенным в течение как минимум 10 лет.

У женщин с интактной маткой не рекомендуется применение препаратов ЗГТ, содержащих только эстрогены, так как это повышает риск рака эндометрия.

Добавление гестагена в течение как минимум 12 дней в месяц/28-дневный цикл или непрерывная эстроген-гестагенная комбинированная терапия у женщин с интактной маткой может предупредить повышение риска, связанного с ЗГТ только эстрогенами. В исследовании миллиона женщин (Million Women Study – MWS) применение комбинированной (последовательной или непрерывной) ЗГТ в течение пяти лет не повышало риск рака эндометрия (ОР 1,0 [0,8–1,2]).

Безопасность препарата Лензетто в отношении гиперпластических процессов эндометрия на фоне дополнительного назначения гестагенов не изучалась.

«Прорывные» кровотечения и «мажущие» кровянистые выделения могут наблюдаться в первые несколько месяцев применения. Если «прорывные» кровотечения и «мажущие» кровянистые выделения отмечаются через некоторое время после начала терапии или продолжаются после прекращения лечения, то необходимо провести обследование для выявления причин их возникновения, которое может включать биопсию эндометрия для исключения злокачественного новообразования эндометрия.

Эстрогенная стимуляция, без добавления гестагена, может приводить к предраковой или злокачественной трансформации оставшихся очагов эндометриоза. Таким образом, необходимость дополнительного включения гестагенов в схемы заместительной терапии

эстрогенами следует рассмотреть у женщин, перенесших гистерэктомию в связи с эндометриозом, если известно, что у них имеются оставшиеся очаги эндометриоза.

Рак молочной железы

- Имеющиеся данные показывают, что у женщин, принимающих комбинированную эстроген-гестагенную ЗГТ или ЗГТ только эстрогенами, отмечается повышенный риск рака молочной железы, который зависит от продолжительности ЗГТ.

- Повышение риска у женщин, принимающих препараты, содержащие только эстрогены, ниже, чем при применении комбинированных эстроген-гестагенных препаратов.

- Степень риска зависит от продолжительности лечения.

- Абсолютный риск, рассчитанный на основе результатов крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (Women's Health Initiative study – WHI) и мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований, представлен ниже.

Комбинированная эстроген-гестагенная терапия

- Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования WHI и мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований показали повышение риска рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты для ЗГТ. У женщин, принимающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты на протяжении более 5 лет, отмечается повышение риска рака молочной железы в 2 раза. Повышение риска отмечалось приблизительно через 3 (1–4) года лечения.

Применение только эстрогенов

- В ходе исследования WHI не обнаружено повышения риска развития рака молочной железы у женщин с удаленной маткой и применяющих для ЗГТ препараты, содержащие только эстроген. В большинстве наблюдательных исследований было отмечено небольшое повышение риска диагностирования рака молочной железы, который был ниже, чем у женщин, применяющих эстроген-гестагенные препараты.

Результаты крупного мета-анализа показали, что после прекращения 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.

Крупный мета-анализ проспективных эпидемиологических исследований - ожидаемый дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

Возраст в начале применения ЗГТ (лет)	Частота возникновения на 1000 пациенток никогда не применявших ЗГТ за 5-летний период (50-54 года)*	Отношение рисков	Дополнительное количество случаев на 1000 пациенток, получавших ЗГТ, после 5 лет применения
ЗГТ только на основе эстрогенов			
50	13,3	1,2	2,7
Комбинированная эстроген-гестагенная терапия			
50	13,3	1,6	8,0
* На основании показателей заболеваемости в Англии в 2015 году среди женщин с ИМТ 27 (кг/м ²). Примечание: так как заболеваемость раком молочной железы различается в странах Европейского Союза, количество дополнительных случаев рака молочной железы также меняется пропорционально.			

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

Возраст в начале применения ЗГТ (лет)	Частота возникновения на 1000 пациенток, никогда не применявших ЗГТ за 10-летний период (50-59 лет)*	Отношение рисков	Дополнительное количество случаев на 1000 пациенток, получавших ЗГТ, после 10 лет применения
ЗГТ только на основе эстрогенов			
50	26,6	1,3	7,1
Комбинированная эстроген-гестагенная терапия			
50	26,6	1,8	20,8
* На основании показателей заболеваемости в Англии в 2015 году среди женщин с ИМТ 27 (кг/м ²) Примечание. так как заболеваемость раком молочной железы различается в странах Европейского Союза, количество дополнительных случаев рака молочной железы также меняется пропорционально.			

Исследования WHI в США – дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет применения

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 (95% ДИ)
Применение только эстрогенов в (КЛЭ)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) ^{*2}
Эстроген и гестаген (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			

ЗГТ, в особенности комбинированными эстроген-гестагенными препаратами, приводит к увеличению плотности маммографических изображений, что может затруднять рентгенологическую диагностику рака молочной железы.

Рак яичников

Частота рака яичников значительно ниже частоты рака молочной железы.

Эпидемиологические данные большого мета-анализа показали некоторое повышение риска развития рака яичников у женщин, принимающих препараты для ЗГТ, содержащие только эстроген, или комбинированные эстроген-гестагенные препараты. Риск проявляется в течение 5 лет применения и постепенно уменьшается после прекращения лечения.

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований указывает на повышенный риск развития рака яичников у женщин, применяющих препараты для ЗГТ, в сравнении с женщинами, никогда не получающими ЗГТ (1,43 RR, 95% CI 1,31–1,56). У женщин в возрасте от 50 до 54 лет применение препаратов для ЗГТ в течение 5 лет приводило приблизительно к 1 дополнительному случаю рака яичников на 2000 пациенток. У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые не получают ЗГТ, примерно у 2 женщин из 2000 диагностируется рак яичников в течение 5 лет.

Некоторые другие эпидемиологические исследования, включая WHI, позволяют предположить, что длительное применение комбинированных препаратов ЗГТ может быть связано с аналогичным или несколько меньшим риском.

Венозная тромбоземболия

При применении препаратов для ЗГТ риск развития венозных тромбоземболий (ВТЭ), например, тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии, повышается в 1,3–3 раза. Вероятность развития ВТЭ выше в первый год применения ЗГТ, чем в последующие. Результаты исследований WHI приведены ниже:

Исследования WHI – дополнительный риск ВТЭ после 5 лет применения

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 эстрогенами³			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (3–10)
Комбинированная пероральная эстроген-гестагенная терапия			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

³Исследование с участием женщин с удаленной маткой.

- Пациентки с известными тромбофилическими расстройствами имеют повышенный риск ВТЭ, и ЗГТ может дополнительно повысить этот риск. Поэтому ЗГТ противопоказана у пациенток данной группы (см. раздел 4.3).

- К общепризнанным факторам риска ВТЭ относятся: применение эстрогенов, возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$), беременность/послеродовой период, системная красная волчанка (СКВ) и онкологические заболевания. Не существует единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

Необходимо принимать меры по предотвращению ВТЭ у всех пациенток в послеоперационном периоде. В случаях, когда предполагается длительная иммобилизация после планового оперативного вмешательства рекомендуется приостановить ЗГТ за 4–6 недель до операции. Возобновление лечения возможно только после полного восстановления двигательной активности.

- Женщинам, не имеющим ВТЭ в анамнезе, но имеющим родственников первой линии родства, перенесших тромбозы в молодом возрасте, следует предложить проведение скрининга после подробного обсуждения его ограничений (при скрининге

выявляется только часть тромбофилических расстройств). Проведение ЗГТ противопоказано, если у пациентки выявляется тромбофилическое расстройство, связанное с развитием тромбоза у других членов семьи, а также при наличии серьезных расстройств (таких как дефицит антитромбина, протеина S, протеина C или сочетание дефектов).

- У женщин, уже постоянно получающих терапию антикоагулянтами, при решении вопроса о назначении ЗГТ требуется тщательная оценка соотношения пользы и риска ЗГТ.

- При развитии ВТЭ после начала лечения прием препарата должен быть прекращен. Пациенткам следует указать на необходимость немедленно обратиться к лечащему врачу при появлении возможных симптомов тромбоэмболии (например, болезненность и/или отечность нижних конечностей, внезапная боль в грудной клетке, одышка).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В рандомизированных контролируемых исследованиях не были получены данные о наличии профилактического эффекта ЗГТ (только эстрогенами или комбинацией эстрогенов с гестагенами) в отношении инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее.

Комбинированная эстроген-гестагенная терапия

Относительный риск ИБС при ЗГТ комбинированными препаратами незначительно повышается у женщин старше 60 лет. Поскольку исходный абсолютный риск развития ИБС в значительной степени зависит от возраста, число дополнительных случаев ИБС, обусловленных применением комбинированных препаратов, крайне мало у здоровых женщин, приближающихся к менопаузе, но увеличивается с возрастом.

Применение только эстрогенов

В ходе рандомизированных контролируемых исследований не было отмечено повышения риска развития ИБС у пациенток, перенесших гистерэктомию и получающих препараты для ЗГТ, содержащие только эстрогены.

Ишемический инсульт

- Относительный риск ишемического инсульта при ЗГТ комбинированными препаратами и препаратами, содержащими только эстрогены, повышается до 1,5 раз. Риск геморрагического инсульта при ЗГТ не повышается.

- Относительный риск не зависит от возраста или длительности терапии и времени от начала менопаузы, однако, поскольку исходный риск в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, повышается с возрастом.

Объединенные исследования WHI – дополнительный риск ишемического инсульта⁴ после 5 лет применения

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)

⁴Не проводилось дифференцировки между ишемическим и геморрагическим инсультом.

Нарушение зрения

У женщин, принимающих препараты, содержащие эстрогены, были описаны случаи тромбоза сосудов сетчатки. Применение препарата должно быть немедленно прекращено, если при медицинском обследовании обнаружены следующие состояния: внезапная полная или частичная потеря зрения или внезапное развитие проптоза, диплопии или мигрени. В случае выявления отека диска зрительного нерва или поражений сосудов сетчатки лечение эстрогенами следует полностью отменить.

Повышение активности АЛТ

В ходе клинических исследований комбинации лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита С, содержащей омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз от верхней границы нормы значительно чаще наблюдалось у женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КГК). Кроме того, среди пациенток, получающих терапию глекапревиром/пибрентасвиром, также наблюдалось повышение активности АЛТ у женщин, применяющих этинилэстрадиолсодержащие препараты, например, КГК. У женщин, получающих лекарственные препараты, содержащие эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, например эстрадиол, показатели АЛТ были сопоставимы с показателями женщин, не получающих эстрогены; однако из-за ограниченного количества женщин, принимающих эти другие эстрогены, необходимо соблюдать осторожность при их назначении одновременно с комбинированным терапевтическим режимом омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него, а также с терапией глекапревиром/пибрентасвиром. (см. также раздел 4.5.).

Другие состояния

Эстрогены могут вызвать задержку жидкости в организме, поэтому пациентки с сердечной или почечной недостаточностью должны находиться под постоянным наблюдением врача.

Экзогенные эстрогены могут провоцировать или ухудшать симптомы наследованного или приобретенного ангионевротического отека.

У женщин с гипертриглицеридемией в анамнезе требуется тщательное наблюдение при заместительной терапии эстрогенами или комбинированной ЗГТ, поскольку при применении эстрогенов при этом состоянии наблюдались редкие случаи значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови с последующим развитием панкреатита.

Эстрогены повышают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), что приводит к повышению общей концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы, измеряемой по уровню связанного с белками йода (РВИ), концентрации 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 концентрации других связывающих протеинов в плазме, например, кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению уровня циркулирующих кортикостероидных и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Возможно повышение концентрации других белков плазмы крови (ангиотензиноген/субстрат ренина, альфа-1-антитрипсина, церулоплазмينا).

ЗГТ не улучшает когнитивные функции. Существуют отдельные данные, свидетельствующие о возможном увеличении риска деменции у женщин, которые начали длительную комбинированную ЗГТ или ЗГТ только эстрогенами в возрасте старше 65 лет.

Применение солнцезащитных средств

При нанесении солнцезащитных средств на кожу приблизительно спустя один час после применения препарата Лензетто степень всасывания эстрадиола может снизиться на 10%. В случае нанесения солнцезащитных средств на кожу приблизительно за один час до применения препарата Лензетто влияния на степень всасывания эстрадиола отмечено не было (см. раздел 5.2).

Повышенная температура кожи

При оценке влияния повышенной температуры окружающей среды при применении препарата Лензетто было зарегистрировано различие на уровне 10% в степени всасывания эстрадиола. Данный эффект не был клинически значимым при ежедневном применении препарата Лензетто (см. раздел 5.2). Тем не менее, препарат Лензетто следует применять с осторожностью при условиях, связанных с повышенной температурой окружающей среды, например, при посещении сауны или при приеме солнечных ванн.

Дети и подростки

Возможное воздействие эстрадиола на детей

Эстрадиол в виде спрея может воздействовать на детей в результате непреднамеренного переноса с участка кожи, на который он был нанесен.

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 случайного опосредованного воздействия спреев, содержащих эстрадиол. В большинстве случаев отмеченные изменения исчезали после прекращения воздействия эстрадиола.

Пациенток следует проинформировать:

- о недопустимости прикасания других лиц, особенно детей, к участкам кожи с нанесенным препаратом и при необходимости укрывать места нанесения препарата одеждой. Если ребенок дотронулся до этого участка, необходимо как можно скорее вымыть с мылом контактировавший участок кожи ребенка.

- следует проконсультироваться с врачом в случае появления признаков и симптомов (изменение молочных желез и другие нарушения полового развития) у ребенка, который мог непреднамеренно подвергнуться воздействию спрея, содержащего эстрадиол.

Врачам следует уделять особое внимание возможности непреднамеренного опосредованного воздействия препарата Лензетто. Необходимо достоверно устанавливать причины нарушений полового развития у детей. В случае выявления увеличения или изменений молочных желез, возникших в результате непреднамеренного воздействия препарата Лензетто, врач должен дополнительно проконсультировать женщин о правилах применения и обращения с препаратом Лензетто в случае проживания с детьми. При невозможности безопасного применения препарата Лензетто следует рассмотреть вопрос о его полной отмене.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит 65,47 мг этилового спирта в каждой дозе, что эквивалентно 72,74% м/об. Это может вызвать ощущение жжения при нанесении на поврежденную кожу.

Жидкости, содержащие этиловый спирт, являются огнеопасными. Хранить вдали от огня.

Следует избегать контакта с открытым огнем, зажженной сигареты или использования некоторых горячих устройств (например, фена), до полного высыхания раствора на коже.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метаболизм эстрогенов может ускоряться при одновременном применении с индукторами микросомальных ферментов печени, в частности цитохрома Р450, такими как противоэпилептические препараты (например, фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин) и некоторыми антибактериальными и противовирусными препаратами (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).

Несмотря на то что ритонавир и нелфинавир известны как сильные ингибиторы, при одновременном применении со стероидными гормонами могут проявлять свойства индукторов. Растительные препараты, содержащие *Зверобой продырявленный* (*Hypericum perforatum*), могут стимулировать метаболизм эстрогенов (и гестагенов).

При трансдермальном применении удастся избежать эффекта первого прохождения через печень, таким образом применяемые этим способом эстрогены и гестагены в рамках ЗГТ могут быть в меньшей степени зависимы от действия индукторов микросомальных ферментов печени, чем при приеме внутрь.

В клинической практике усиленный метаболизм эстрогенов и гестагенов может привести к снижению эффективности препарата и изменению характера маточных кровотечений.

Фармакодинамические взаимодействия

В ходе клинических исследований комбинации лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита С, содержащей омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, повышение активности АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы значительно чаще наблюдалось у женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие как КГК. У женщин, получающих лекарственные препараты, содержащие эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, например эстрадиол, показатели АЛТ были сопоставимы с показателями женщин, не получающих эстрогены; однако из-за ограниченного количества женщин, принимающих эти другие эстрогены, необходимо соблюдать осторожность при их назначении одновременно с

комбинированным терапевтическим режимом омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него, а также с терапией глекапревиром/пибрентасвиром. (см. также раздел 4.4.).

Исследования взаимодействий с препаратом Лензетто не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Лензетто не показан для применения во время беременности. Если беременность наступила на фоне применения препарата Лензетто, лечение следует немедленно прекратить.

Результаты большинства эпидемиологических исследований, касающихся случайного воздействия на плод эстрогенов, не указывают на наличие тератогенного и фетотоксического эффекта.

Лактация

Препарат Лензетто не показан для применения в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Все нежелательные реакции представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения.

Таблица 1. Зарегистрированные нежелательные реакции

Класс систем органов (MedDRA 12.0)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности	

Класс систем органов (MedDRA 12.0)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Психические нарушения		Депрессивное настроение Бессонница	Тревожность Снижение либидо 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 лабиринта		Вертиго	
Нарушения со стороны сердца		Ощущение сердцебиения	
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия	
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе Тошнота	Диарея Диспепсия	Вздутие живота Рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь Кожный зуд	Узловатая эритема Крапивница Раздражение кожи	Гирсутизм Акне
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Миалгия	Мышечные спазмы

Класс систем органов (MedDRA 12.0)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Боль в молочных железах Болезненность молочных желез Маточные кровотечения / кровотечения из влагалища, включая «мажущие» кровянистые выделения Метроррагия	Изменение цвета кожи в области молочных желез Выделения из сосков Полип шейки матки Гиперплазия эндометрия Кисты яичника Вагиниты	Дисменорея Предменструальноподобный синдром Увеличение молочных желез
Общие нарушения и реакции в месте введения		Отеки Боль в подмышечной области	Повышенная утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела Уменьшение массы тела	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы Повышение концентрации холестерина в плазме крови	

В рамках пострегистрационного наблюдения дополнительно были зарегистрированы следующие нежелательные реакции:

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- Алопеция
- Хлоазма
- Изменение цвета кожи

При применении эстрогенов и/или гестагенов сообщалось о развитии следующих дополнительных нежелательных реакций: ангионевротический отек, анафилактоидные / анафилактические реакции, нарушение толерантности к глюкозе, депрессия, нарушение настроения, раздражительность, обострение хореи, обострение эпилепсии, деменция (см. раздел 4.4), обострение бронхиальной астмы, холестатическая желтуха, увеличение частоты развития заболеваний желчного пузыря, панкреатит, 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 ткани молочных желез, увеличение размера лейомиомы матки, изменения объема цервикального секрета, изменения эрозии шейки матки, вагинальный кандидоз, гипокальциемия (ранее выявленное состояние).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051 г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800-26-26

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Интернет-сайт: <http://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Сообщений о развитии каких-либо выраженных симптомов при применении высоких доз препаратов, содержащих эстрогены, не зарегистрировано. При передозировке эстрогенов могут возникать тошнота и рвота, болезненность молочных желез, головокружение, боль в животе, сонливость/чувство усталости и кровотечение «отмены». Лечение заключается в отмене препарата Лензетто и назначении соответствующей симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы. Эстрогены.

Код АТХ: G03CA03.

Лензетто – препарат для системной заместительной терапии эстрогенами, при применении которого происходит высвобождение эстрадиола, основного эстрогена,

секретируемого яичниками. Действующее вещество, синтетический 17 β -эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному эстрадиолу человека. Замещает утраченную продукцию эстрогенов у женщин в период постменопаузы и уменьшает выраженность симптомов постменопаузы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

В исследовании по оценке многократных доз у женщин в постменопаузе при применении препарата Лензетто в течение 14 дней в виде одно-, двух- или трехкратных распылений (по 0,09 мл) на кожу внутренней поверхности предплечья равновесные концентрации эстрадиола в плазме крови достигались после 7–8 дней применения.

После утреннего применения концентрации в плазме крови оставались на относительно стабильном уровне в терапевтическом диапазоне доз на протяжении 24-часового периода с максимальными значениями в период между 2 часами ночи и 6 часами утра.

В ходе клинического исследования у женщин в постменопаузе в течение 12 недель препарат Лензетто применялся в виде одно-, двух- и трехкратных распылений (по 0,09 мл) на кожу внутренней поверхности предплечья, концентрацию эстрадиола в плазме крови определяли на 4, 8 и 12 неделе. Экспозиция эстрадиола возрастала с увеличением дозы (при одно-, двух- и трехкратном распылении соответственно), однако повышение несколько отличалось в меньшую сторону от изменения, пропорционального дозе.

Фармакокинетические параметры эстрадиола и эстрона при одно-, двух- и трехкратном распылении препарата Лензетто (по 0,09 мл) были дополнительно изучены в ходе клинического исследования, полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Значения фармакокинетических параметров на 14 день (нескорректированные относительно исходного уровня)

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 исследовании фармакокинетики была проведена оценка концентрации эстрадиола в плазме крови у 20 женщин в постменопаузе, получавших в течение 18 дней по три дозы (по 0,09 мл) 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. раздел 4.4).

Результаты исследований по сравнению степени всасывания препарата Лензетто в зависимости от места нанесения показывают, что степень всасывания эстрадиола при нанесении на кожу бедер сопоставима со степенью всасывания с поверхности кожи предплечий, однако при нанесении препарата на кожу живота степень всасывания была ниже.

Оценка переноса эстрадиола при применении препарата Лензетто

В ходе клинического исследования 20 женщин в постменопаузе получали эстрадиол в форме трансдермального спрея, три нанесения по 0,09 мл (1,53 мг/доза) на кожу внутренней поверхности предплечья один раз в сутки. В рамках данного исследования оценивался 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 отмечено не было. Данные о степени переноса эстрадиола в течение первого часа после нанесения отсутствуют (см. раздел 4.4).

Повышение температуры кожных покровов

В сравнительном исследовании биодоступности проводилась оценка влияния температуры окружающей среды на степень всасывания эстрадиола у 24 женщин в постменопаузе при двукратном распылении препарата на кожу внутренней поверхности предплечья. При повышении температуры до 35 °С в течение 4 часов были зарегистрированы сопоставимые значения скорости и степени всасывания эстрадиола при различиях на уровне 10% в сравнении с данными, полученными при комнатной температуре.

Избыточная масса тела и ожирение

Для оценки влияния ожирения на степень всасывания было проведено сравнительное исследование биоэквивалентности, в котором оценивалась скорость и степень всасывания эстрадиола у женщин с ожирением и нормальной массой тела при нормальной температуре после двух распылений препарата в форме спрея 1,53 мг/доза (0,09 мл) на кожу внутренней поверхности предплечья. Основываясь на точечных оценках концентраций неконъюгированного эстрадиола и неконъюгированного эстрона, скорректированных относительно исходных значений, степень и скорость всасывания были ниже приблизительно на 33–38% и 15–17%, в то время как в среднем максимальный уровень всасывания был достигнут раньше на 12–14 часов. С учетом скорректированного относительно исходных значений уровня общего эстрона, степень и скорость всасывания у женщин с ожирением в постменопаузе были приблизительно на 7% ниже и приблизительно на 22% выше соответственно. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) эстрона было на 6 часов больше у женщин с ожирением в постменопаузе.

Распределение

Эстрогены находятся в плазме крови преимущественно в связанном состоянии, связываясь с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и альбумином.

Биотрансформация

Эстрадиол в организме человека обратимо метаболизируется до эстрона, оба соединения могут метаболизироваться до эстриола (основной метаболит, который выводится почками). Эстрогены также подвергаются кишечно-печеночной рециркуляции путем сульфатирования и конъюгации с глюкуроновой кислотой в печени, секреции конъюгатов с желчью в тонкую кишку и последующего гидролиза в кишечнике с последующей реабсорбцией. У женщин в постменопаузе значительная часть циркулирующих в крови эстрогенов представлена конъюгатами-сульфатами, в частности эстрона сульфатом, которые выступают в качестве циркулирующих источников для синтеза более активных эстрогенов.

Элиминация

Эстрадиол, эстрон и эстриол выводятся почками в виде конъюгатов – сульфатов и глюкуронидов. При достижении равновесного состояния возвращение к исходным уровням концентрации в плазме крови эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата требует больше недели после отмены препарата.

5.3. Данные доклинической безопасности

В стандартных исследованиях общей токсичности не было выявлено дополнительных рисков, помимо уже представленных в ОХЛП. В ходе долгосрочных исследований с непрерывным применением естественных и синтетических эстрогенов у отдельных видов животных было отмечено повышение частоты развития рака молочных желез, матки, шейки матки, влагалища, яичек и печени (см. раздел 4.4).

В ходе исследований на животных по оценке применения эстрадиола или эстрадиола валерата были выявлены эмбриолетальные эффекты, даже при применении относительно низких доз, а также пороки развития мочеполовой системы и феминизация плодов-самцов.

Октисалат включен в состав препарата в качестве вспомогательного вещества для повышения проницаемости кожи. Октисалат широко используется в коммерческих дерматологических продуктах на протяжении многих лет. Несмотря на отсутствие во многих случаях надлежащих исследований токсичности, маловероятно, что октисалат представляет опасность для здоровья человека ввиду его низкой токсичности, отмеченной в ходе исследований острой токсичности при приеме внутрь и исследований субхронической токсичности при приеме внутрь и нанесении на кожу. Были получены отрицательные результаты исследований по оценке фототоксического действия и индуцирования фотоконтактной аллергии у человека. Кроме того, были получены отрицательные результаты исследований на мутагенность и кластогенность, фото-мутагенность и фото-кластогенность при использовании культур бактерий и культур тканей в качестве тест-систем.

Маловероятно влияние октисалата на репродуктивную функцию человека и канцерогенез, учитывая результаты исследований по оценке гормональной активности и исследований генотоксичности, а также принимая во внимание лишь ограниченное проникновение октисалата через кожу, относительно небольшое его содержание в препарате (8,5%) и отсутствие каких-либо зарегистрированных нежелательных эффектов на фоне широкого применения октисалата в составе солнцезащитных средств и косметике.

Оценка рисков окружающей среды

В исследованиях по оценке риска для окружающей среды было показано, что действующее вещество препарата (эстрадиола гемигидрат) несет в себе определенный риск для водной среды, в особенности для рыбы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Октисалат

96% этанол

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Препарат следует использовать в течение 56 дней после первого вскрытия.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не хранить в холодильнике и не замораживать!

Хранить вдали от открытого пламени или нагревательных приборов.

Препарат содержит этиловый спирт, являющийся легковоспламеняющимся веществом.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

6,5 мл препарата помещают во флакон из стекла желтого цвета вместимостью 10 мл, 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.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата

После высвобождения 56 распылений аппликатор следует выбросить, даже если в нем осталось небольшое количество препарата. Количество распылений следует отмечать в таблице на картонной коробке. Так как аппликатор может содержать небольшое количество препарата, он не подлежит утилизации с обычными бытовыми отходами.

Пустые аппликаторы следует возвращать в аптеку с целью их последующего уничтожения.

Данный лекарственный препарат несет в себе определенный риск для окружающей среды (см. раздел 5.3).

Препарат отпускается по рецепту врача, требует особого наблюдения специалистом в течение всего периода лечения с момента постановки диагноза или лечения в стационаре.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон: +36-1-431-4000

Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

Адрес: 0010 г. Ереван, ул. Закяна, д. 2

Телефон: +374 10 53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-23 (претензии по качеству),

+7 7272 58-26-22 (фармаконадзор), +7 701 787-47-01 (фармаконадзор)

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

Адрес: 720005 г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 "А",

бизнес-центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996 312 98-81-16

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Казахстан: ЛП-№000070-РГ-KZ

Республика Беларусь: ЛП-№000070-ГП-ВУ

Российская Федерация: ЛП-№(000070)-(ГП-RU)

Кыргызская Республика: ЛП-№(000070)-(ГП-KG)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата подтверждения регистрации в Республике Казахстан: 15.08.2025

Дата подтверждения регистрации в Российской Федерации: 19.09.2025

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лензетто доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.