

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150382
Разрешение №	BG/MK/ЗР-59189
Образец №	14-06-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лензето 1,53 mg/впръскване, трансдермален спрей, разтвор
 Lenzetto 1.53 mg/spray, transdermal spray, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко впръскване освобождава 90 микролитра трансдермален спрей, разтвор съдържащ 1,53 mg естрадиол (estradiol) (еквивалентен на 1,58 mg естрадиолов хемихидрат [estradiol hemihydrate]).

Помощно вещество с известно действие: всеки спрей съдържа 65,47 mg етанол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален спрей, разтвор.
 Бистър, безцветен до бледо жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хормонално-заместителна терапия (ХЗТ) при проява на симптоми на естрогенен дефицит при жени в менопауза (при жени с липсваща менструация поне 6 месеца или постоперативна менопауза, с интактна или отстранена матка).

Опитът при лечение на жени по-възрастни от 65 години е ограничен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лензето се прилага веднъж дневно като монотерапия или продължително секвентно лечение (в съчетание с прогестоген).

Началната доза е една отмерена доза, приложена веднъж дневно върху суха и здрава кожа на предмишницата. Дозата може да бъде повишена до две отмерени впръсквания дневно върху предмишницата в зависимост от клиничния отговор. Повишаването на дозата трябва да става в зависимост от тежестта на симптомите на менопауза при жената и трябва да става само след поне 4 седмично лечение с Лензето. Максималната дневна доза е 3 отмерени впръсквания (4,59 mg/дневно) върху предмишницата. Повишаване на дозата трябва да бъде обсъдено с лекуващия лекар. Пациенти, които се затрудняват да прилагат предписаната доза върху отделни части на предмишницата, които не се припокриват, може също да прилагат Лензето върху другата предмишница или върху вътрешната страна на бедрото.

За начално и продължаващо лечение на симптоми на менопаузата, трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-кратко време (вж. също точка 4.4).

Ако след повишаване на дозата, тежестта на симптомите на менопауза при жените не се намали, дозата на пациента трябва да се титрира като се намали до предишната доза.



Пациентите трябва периодично да бъдат подходящо клинично оценявани (напр. на 3-месечни до 6-месечни интервали), за да се определи дали лечението е все още необходимо (вж. точка 4.4).

Когато е предписан естроген при жени в менопауза с матка, трябва да бъде започнато лечение с прогестаген, одобрен за добавяне към лечение с естроген, за да се намали рискът от рак на ендометриума. Трябва да се прилагат само прогестагени, които са одобрени за добавяне към лечение с естроген.

При жени с матка

При жени с интактна матка, продуктът трябва да се комбинира с прогестаген, подходящ за добавяне към лечение с естроген при продължителна-циклична схема на дозиране: естрогенът се дозира постоянно. Прогестагенът се добавя най-малко 12 до 14 дни от всеки 28-дневен цикъл по последователен начин.

Пациенти, без предшестващо лечение, и пациенти, които сменят текущата си ХЗТ (циклична, секвентна или комбинирана продължителна), трябва да бъдат посъветвани как да започнат лечението.

По време на комбиниране на естроген с прогестаген, може да се появи отпадно кървене. Без прекъсване се започва нов 28 дневен цикъл на лечение.

При жени без матка

Не се препоръчва добавяне на прогестаген при жени без матка, освен ако е налице предшестваща диагноза за ендометриоза.

Жени с наднормено тегло и затлъстяване

Съществуват ограничени данни, че скоростта и степента на абсорбция на Лензето могат да бъдат понижени при жени с наднормено тегло и затлъстяване. Може да е необходимо коригиране на дозата на Лензето по време на лечение. Коригиране на дозата трябва да се обсъди с лекуващия лекар.

Педиатрична популация

Употребата на Лензето при педиатрична популация не е уместна.

Пропуснатата доза

Ако бъде пропусната доза, пациентката трябва да приложи пропуснатата доза възможно най-скоро след като се сети и да приложи следващата доза в обичайното време. Ако почти е време за следващата доза, пациентката трябва да пропусне забравената доза и да приложи следващата доза в обичайното време. Ако сте пропуснали една или повече дози, е необходимо да направите пробно впръскване докато капакът е поставен върху спрея. Пропуснатата доза може да повиши вероятността от пробивно кървене и зацапване.

Начин на приложение

Контейнерът трябва да се държи изправен и във вертикално положение при впръскване. Преди да се използва за първи път нов апликатор, помпата трябва да бъде подготвена като се впръска три пъти в капака.

Дневната доза е едно отмерено впръскване върху вътрешната страна на предмишницата. Ако предписаната дневна доза е две или три впръсквания, те се прилагат на вътрешната повърхност на ръката между лакътя и китката, различна от сгъвката, на площ приблизително от 20 cm² и се оставя да изсъхне в продължение на почти 2 минути. Жените трябва да покриват с дрехи мястото на приложение, ако друг човек може да докосне повърхността на кожата след като спрент изсъхне. Мястото на приложение не трябва да се мие 60 минути. Не позволявайте друг човек да докосва мястото на приложение в рамките на 60 минути след приложение.



Не позволявайте деца да докосват повърхността на ръката, където е впръскан Лензето. Ако дете докосне част от ръката, където е впръскан Лензето, измийте кожата на детето с вода и сапун, възможно най-бързо.

Не позволявайте на животно да ближе или докосва ръката, където е впръскан Лензето. Малките животни могат да бъдат особено чувствителни към естрогена в Лензето. Свържете се с ветеринарен лекар, ако при Вашият домашен любимец се наблюдава увеличаване на гърдите/зърната или подуване на вулвата, или някакви други признаци на заболяване.

Клиничните проучвания предполагат, че абсорбцията на естрадиол в сравнение с приложението върху вътрешната повърхност на предмишницата е подобна, когато Лензето се прилага върху кожата на бедрото, но е по-ниска след прилагане върху кожата на корема.

Ако продуктът се използва съгласно указанията, всяко впръскване ще достави върху кожата едно и също количество от съставката, независимо от разлики в размера на спрея или в техниката на впръскване.

Повишена температура на кожата

Ефектът на повишаване на околната температура с Лензето е бил проучен и не е наблюдавана клинично значима разлика в степента на абсорбция на Лензето. Въпреки това, Лензето трябва да се използва с повишено внимание при екстремни температурни условия, като слънчеви бани или сауна.

Прилагане на слънцезащитни продукти

Когато се прилага слънцезащитен продукт около един час след приложение на Лензето, може да се намали абсорбцията на естрадиол с около 10%. Ако слънцезащитен продукт се приложи около един час преди употреба на Лензето, не се наблюдава ефект върху абсорбцията (вж. точка 5.2)..

4.3 Противопоказания

- Установен рак на гърдата, анамнеза или съмнение за рак на гърдата;
- Доказани или подозирани естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума);
- Недиагностицирано генитално кървене;
- Нелекувана ендометриална хиперплазия;
- Проявен в миналото или настоящ венозен тромбоемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм);
- Известни тромбофилни нарушения (напр. дефицит на протеин С, дефицит на протеин S или антиромбинов дефицит, вж. точка 4.4);
- Активна или прекарана наскоро артериална тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда);
- Остро чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробно заболяване, при което чернодробните функционални показатели не са се нормализирали;
- Порфирия;
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на симптоми на менопаузата, ХЗТ трябва да бъде започната само при симптомите, които повлияват негативно качеството на живот. Във всички случаи, най-малко веднъж годишно трябва да се прави внимателна оценка на рисковете и ползите, и ХЗТ да се приема само ако ползата надвишава риска.



Данните относно риска свързан с ХЗТ при лечение на преждевременна менопауза са ограничени. Съотношението между ползата и риска при по-млади жени обаче може да бъде благоприятно в сравнение с по-възрастни жени, поради ниското ниво на абсолютния риск при жените в по-млада възраст.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване или възобновяване на ХЗТ, трябва да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. Физикалният преглед (включително на таза и гърдите) трябва да се провежда съобразно резултатите от анамнезата, като се вземат предвид и противопоказанията и предпазните мерки при употреба на продукта. По време на лечението е препоръчително да се извършват периодични прегледи, като честотата и естеството им се определят индивидуално за всяка жена. Жените трябва да бъдат съветвани за кои промени в състоянието на гърдите е необходимо да съобщават на своя лекар или медицинска сестра (вж. „Рак на гърдата” по-долу). Трябва да се направят изследвания, включително прилагане на подходящи образни диагностични методи, например мамография, в съответствие с последните одобрени скринингови практики, адаптирани към индивидуалните клиничните нужди.

Състояния, при които е необходимо наблюдение

Пациентката трябва да се наблюдава внимателно, ако някое от състоянията, изброени по-долу, съществува в момента, наблюдавано е в миналото и/или се е влошило по време на бременност или при предишна хормонална терапия. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се проявят отново или да се влошат по време на лечение с Лензето, а именно:

- лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
- рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- рискови фактори за развитие на естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за рак на гърдата
- хипертония
- чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)
- захарен диабет със или без засягане на кръвоносните съдове
- холелитиаза
- мигрена или (силно) главоболие
- системен лупус еритематодес
- анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
- епилепсия
- астма
- отосклероза

Причини за незабавно спиране на терапията

Терапията трябва да се прекрати, ако се открие противопоказание и в следните случаи:

- жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- значително повишаване на кръвното налягане
- новопоявило се главоболие от мигренозен тип
- бременност

Хиперплазия и рак на ендометриума

При жени с интактна матка, самостоятелният прием на естрогени за продължителни периоди увеличава риска от ендометриална хиперплазия и поява на карцином. В зависимост, както от продължителността на лечението, така и от приложената доза естроген (вж. точка 4.8), съобщеното увеличение на риска от рак на ендометриума варира от 2 до 12 пъти повече при жени, които се лекуват с естроген-съдържащи продукти, в сравнение с нелекувани пациентки. След спиране на лечението рискът може да остане повишен в продължение на поне 10 години.

Цикличното добавяне на прогестаген за поне 12 дни в месеца/28 дневен цикъл или продължителна комбинирана терапия с естроген-прогестаген при жени без хистеректомия предотвратява повишения риск, свързан с ХЗТ, провеждана само с естроген.



При Лензето, безопасността за ендометриума при добавяне на прогестагени не е изучавана.

Може да се появи пробивно кървене или зацапване през първите месеци на лечението. Ако се появи кървене или зацапване, в който и да е момент от терапията или продължи след прекратяване на лечението, трябва да се потърси причината, което може да наложи извършването на биопсия на ендометриума, за да се изключи малигнен процес.

Самостоятелната естрогенна стимулация може да доведе до преканцерозни състояния или злокачествени промени в остатъчните огнища на ендометриоза. Поради това при жени, претърпели хистеректомия поради ендометриоза, особено жени с установена остатъчна ендометриоза, трябва да се обсъди добавяне на прогестагени към естроген-заместителната терапия.

Рак на гърдата

Като цяло данните показват повишен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи системна ХЗТ под формата на комбинацията естроген-прогестаген или ХЗТ с лекарствени продукти, съдържащи само естроген, който зависи от продължителността на приема на ХЗТ.

Комбинирана терапия с естроген-прогестаген

- Рандомизираното, плацебо-контролирано изпитване на Инициатива за здравето на жената (Women's Health Initiative study, WHI) и метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания си съответстват по отношение на откриването на повишен риск от рак на гърдата при жените, приемащи комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява след около 3 (1-4) години (вж. точка 4.8).

ХЗТ само с естроген

- При изпитването WHI не е установено повишаване на риска от развитие на рак на гърдата при жени с хистеректомия, прилагащи естроген хормонозаместителна монотерапия. Най-често наблюдационни проучвания съобщават предимно за малко нарастване на риска от поставяне на диагнозата рак на гърдата, което е по-малко от установеното при пациентите, приемащи комбинации от естрогени и прогестагени (вж. точка 4.8).

Резултатите от обширен метаанализ показват, че след спиране на лечението повишеният риск ще намалее с времето и времето, необходимо за връщане до изходното ниво, зависи от продължителността на предходно използване на ХЗТ. Когато ХЗТ е приемана в продължение на повече от 5 години, рискът може да се запази в продължение на 10 или повече години.

ХЗТ, особено комбинираната естроген-прогестаген терапия, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на рака на гърдата.

Рак на яйчника

Ракът на яйчника се наблюдава много по-рядко от рака на гърдата. Епидемиологичните данни от голям мета-анализ предполагат леко повишен риск при жени, приемащи ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява в рамките на 5 години от употребата и намалява с течение на времето след спиране на приема. Някои други проучвания, включително изпитването WHI, показват, че употребата на комбинирана ХЗТ може да е свързана с подобен или малко по-нисък риск (вж. точка 4.8).

Венозен тромбоемболизъм

- ХЗТ е свързана с 1,3-3 пъти по-висок риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (VTE), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Вероятността



поява на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно (вж. точка 4.8).

- Пациентки с установени тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ и ХЗТ може да допринесе за увеличаване на този риск. Затова ХЗТ е противопоказана при тези пациентки (вж. точка 4.3).
- Общите рискови фактори за ВТЕ включват употреба на естрогени, напреднала възраст, голяма хирургична операция, продължителна имобилизация, затлъстяване ($\text{ИТМ} > 30 \text{ kg/m}^2$), бременност/послеродов период, системен лупус еритематодес (СЛЕ) и рак. Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за развитието на ВТЕ. При всички пациентки в постоперативен период трябва да се обмислят мерки за профилактика на ВТЕ след хирургичната намеса. В случай на планова операция, която трябва да бъде последвана от продължителна имобилизация, се препоръчва временно спиране на ХЗТ, 4 до 6 седмици по-рано. Лечението не трябва да се възобновява, докато жената не е напълно раздвижена.
- При жени без лична анамнеза за ВТЕ, но с наличие на роднина по първа линия с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да се предложи скрининг след внимателно консултиране по отношение на неговите ограничения (чрез скрининг се идентифицират само част от тромбофилните нарушения). Ако се идентифицира тромбофилно нарушение, което се свързва с прояви на тромбоза при членове на семейството или ако нарушението е „тежко“ (напр. дефицит на антитромбин, дефицит на протеин S или дефицит на протеин C, или комбинация от нарушения), ХЗТ е противопоказана.
- При жени, които вече са на постоянно антикоагулантно лечение, е необходима внимателна преценка на съотношението полза/риск относно прилагането на ХЗТ.
- Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, приемът на лекарството трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат посъветвани веднага да се свържат със своя лекар, ако забележат наличието на потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Исхемична болест на сърцето (ИБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани изпитвания за предпазване от инфаркт на миокарда при жени със или без съществуваща ИБС, които са получили комбинирана терапия с естроген-прогестаген или ХЗТ само с естроген.

Комбинирана терапия с естроген-прогестаген

Относителният риск за ИБС по време на употреба на комбинирана ХЗТ с естроген + прогестаген е леко повишен. Началният абсолютен риск за ИБС зависи значително от възрастта, като броят на допълнителните случаи на ИБС, дължащи се на употребата на естроген + прогестаген е много нисък при здрави жени, които са близо до настъпване на менопаузата, но се увеличава с напредване на възрастта.

Терапия само с естроген

Данните от контролирани рандомизирани проучвания не показват повишен риск от ИБС при жени с хистеректомия, които са лекувани само с естроген.

Исхемичен инсулт

Комбинираната естроген-прогестагенова терапия и монотерапията с естроген са свързани с до 1,5 пъти увеличение на риска от исхемичен инсулт. Относителният риск не се променя с възрастта или времето след настъпване на менопауза. Тъй като основният риск от инсулт е силно зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които прилагат ХЗТ, се увеличава с възрастта (вж. точка 4.8).

Зрителни нарушения

При жени, приемащи естрогени, е съобщавано за случаи на ретинална съдова тромбоза, която може да доведе до внезапна слепота. Необходимо е незабавно прекратяване на лечението до преглед от лекар, ако се доживи внезапна



частична или пълна загуба на зрение или внезапна поява на проптоза, диплопия или мигрена. Ако при прегледа се установи папилоедем или ретинална васкуларна лезия, трябва да се прекрати за постоянно лечението с естрогени.

Повишаване на АЛТ

По време на клинични изпитвания при пациенти, приемащи лечение срещу инфекция с хепатит С с комбинирана схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със и без дазабувир, повишени нива на АЛТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГН) се наблюдават значително по-често при жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като напр. КХК. Освен това, и при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир, са наблюдавани повишени нива на АЛТ при жени, които употребяват лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като напр. КХК. При жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, степента на повишени нива на АЛТ е сходна с тази при жени, които не приемат никакви естрогени; въпреки това, поради ограничения брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на комбинирана терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със или без дазабувир, както и при схема с глекапревир/пибрентасвир (вижте точка 4.5).

Други състояния

Тъй като естрогените могат да предизвикат задържане на течности, пациентките с нарушена сърдечна или бъбречна функция трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Екзогенните естрогени могат да предизвикат поява на наследствен и придобит ангиоедем или да влошат неговите симптоми.

Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на естрогенната или хормоналната заместителни терапии, тъй като във връзка с терапията с естроген при такова състояние са наблюдавани редки случаи на значително повишение на плазмените триглицериди, водещ до панкреатит.

Естрогените увеличават тироксин-свързващия глобулин (ТВГ), което води до повишаване на циркулиращия общ тиреоиден хормон, измерен чрез протеин-свързан йод (РВІ), нивата на Т4 (чрез колонен или радиоимунологичен анализ) или нивата на Т3 (чрез радиоимунологичен анализ). Поглъщането на Т3 остатъкът е намалено в резултат на увеличения ТВГ. Концентрациите на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и нивата на други свързващи протеини, например кортикоидсвързващия глобулин (СВГ), глобулина, свързващ половите хормони (SHBG), което води до съответно увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени протеини могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-І-антитрипсин и церулоплазмин).

ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Има някои доказателства за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65-годишна възраст са започнали комбинирана ХЗТ или ХЗТ само с естроген.

Прилагане на слънцезащитни продукти

Когато се прилага слънцезащитен продукт около един час след приложение на Лензето, може да се намали абсорбцията на естрадиол с около 10%. Ако слънцезащитен продукт се приложи 1 час преди Лензето, не се наблюдава ефект върху абсорбцията (вж. точка 5.2).

Повишена температура на кожата

Ефектът на повишаване на околната температура е проучен и е наблюдавана приблизително 10% разлика в абсорбцията на Лензето. Не се очаква този ефект да има клинично значение при



ежедневно приложение на Лензето (вж. точка 5.2). Въпреки това, Лензето трябва да се използва с повишено внимание при екстремни температурни условия, като слънчеви бани или сауна.

Педиатрична популация

Има постмаркетингови съобщения за развитие и увеличаване размера на гърдите при момичета в предпубертетна възраст, ранен пубертет, гинекомастия и увеличаване размера на гърдите при момчета в предпубертетна възраст след неволна вторична експозиция на Лензето. В повечето случаи, тези състояния отшумяват след прекратяване експозицията на Лензето.

Лекарят трябва да има предвид възможността за неволна вторична експозиция на Лензето. Лекарят трябва да определи причината за необичайното полово развитие на детето. Ако се появи необичайно развитие на гърдите или промени, които могат да се определят като резултат от случайна вторична експозиция на Лензето, лекарят трябва да консултира пациентката за правилното приложение и употреба на Лензето, когато има деца наоколо. Жената трябва да покрива мястото на приложение на Лензето с дреха, ако друг човек (особено дете) може да го докосне. Ако не може да се осигури безопасна употреба, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Лензето.

Помощно вещество

Това лекарство съдържа 65,47 mg алкохол (етанол) във всяка доза, което е еквивалентно на 72,74%w/v. Той може да предизвика усещане за парене върху увредена кожа.

Продуктите на алкохолна основа са запалими. Да се пази от огън. Докато използвате устройството, трябва да се избягва открит пламък, запалена цигара или използване на някои горещи устройства (напр. сешоари), докато спреят изсъхне върху кожата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболизмът на естрогените може да се ускори при едновременно приложение с вещества, за които е известно, че индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром P450 ензимите, като антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни средства (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).

Въпреки че са известни като силни инхибитори, когато се прилагат едновременно със стероидни хормони, ритонавир и нелфинавир се проявяват като индуктори. Препарати от растителен произход (традиционни), съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), могат да индуцират метаболизма на естрогените (и прогестагените).

При трансдермално приложение се избягва ефектът на първото преминаване през черния дроб и по този начин, трансдермално приложена ХЗТ с естрогени (и прогестагени) може да се повлияе в по-малка степен от ензимните индуктори в сравнение с пероралното хормонално лечение.

Клинично, повишеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до понижаване на ефекта и промени в профила на маточното кървене.

Фармакодинамични взаимодействия

По време на клинични изпитвания с комбинирана терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със и без дазабувир за лечение на вирусен хепатит С, повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) се наблюдават значително по-често при жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като напр. КХК. При жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, степента на повишени нива на АЛАТ е сходна с тази при жени, които не използват никакви естрогени, въпреки че са ограничени брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременното приложение с комбинираната терапевтична схема с



омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със или без дазабувир, както и при схемата с глекапревир/пибрентасвир (вижте точка 4.4).

Не са провеждани проучвания върху лекарствени взаимодействия с Лензето.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Лензето не е показан по време на бременност. Ако по време на лечение с Лензето настъпи бременност, лечението трябва веднага да се прекрати.

Резултатите от повечето епидемиологични проучвания проведени досега, основаващи се на случайна експозиция на плода на естрогени, не са показали тератогенен или фетотоксичен ефект.

Кърмене

Лензето не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на Лензето върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В 12-седмични, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на Лензето при 454 пациентки, 80-90% от жените са били рандомизирани към активното вещество за поне 70-дневно лечение, а 75-85% от жените са били рандомизирани към плацебо за поне 70-дневно лечение.

Нежеланите реакции са изброени по орган-клас и честота според MedDRA конвенцията: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Таблица 1: Съобщавани нежелани реакции

Системо-органен клас (MedDRA 12.0)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувствителност	
Психични нарушения		Депресия, Безсъние	Безпокойство, Понижено либидо, Повишено либидо
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност	Мигрена
Нарушения на очите		Зрителни нарушения	Непоносимост към контактни лещи
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	
Сърдечни нарушения		Палпитации	
Съдови нарушения		Хипертония	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, Гадене	Диария, Диспепсия	Полуванс на корема, Повръщане



Системо-органен клас (MedDRA 12.0)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, Пруритус	Еритема нодозум, Уртикария, Кожно дразнене	Хирзутизъм, Акне
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	Мускулни спазми
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болки в гърдите, Напрежение в гърдите, Маточно/вагинално кървене, включително зацапване, Метрорагия	Обезцветяване на гърдите, секреция от гърдите, Цервикални полипи, Ендометриална хиперплазия, Киста на яйчниците, Вагинит	Дисменорея, Подобен на предменструален синдром, Увеличаване на гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Оток, Аксиларна болка	Умора
Изследвания	Повишаване на телесното тегло, Понижаване на телесното тегло	Повишена гама-глутамилтрансфераза, Повишен холестерол в кръвта	

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани допълнително по време на постмаркетинговото наблюдение:

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Алопеция
- Хлоазма
- Обезцветяване на кожата

Риск от рак на гърдата

- Съобщен е до 2 пъти по-висок риск от диагностициране на рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана терапия с естроген-прогестаген за повече от 5 години.
- Повишеният риск при жени, приемащи терапия само с естроген, е по-нисък от този при жени, приемащи терапия с комбинация естроген-прогестаген.
- Степента на риска зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).
- Представени са оценки на абсолютния риск въз основа на резултатите от най-голямото рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (WHI-проучване) и най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания.

Най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания – Оценен допълнителен риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 5 години (50-54 години)*	Съотношение на риск	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ, след 5 години



		ХЗТ само с естроген	
50	13,3	1,2	2,7
		Комбинирана ХЗТ с естроген-прогестаген	
50	13,3	1,6	8,0

* Взети от изходните стойности на заболяемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m²).
Забележка: Тъй като фоновата заболяемост от рак на гърдата се различава в отделните държави от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променят пропорционално.

Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 10-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 10 години (50—59 години)*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ, след 10 години
		ХЗТ само с естроген	
50	26.6	1.3	7.1
		Комбинирана терапия с естроген-прогестаген	
50	26.6	1.8	20.8

* Взети от изходните стойности на заболяемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m²).
Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променя пропорционално.

Проучвания „Инициатива за здравето на жената” (WHI) в САЩ – допълнителен риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба

Възрастова група (години)	Честота на 1 000 жени в плацебо рамото в продължение на 5 години	Съотношение на риска и 95%ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 жени, употребяващи ХЗТ, в продължение на 5 години (95%ДИ)
		CEE само естроген	
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* ²
		CEE+MPA (медроксипрогестерон ацетат) естроген и прогестаген [‡]	
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*² Проучване WHI при жени без матка, при които не е установено увеличение на риска от рак на гърдата.
‡ Когато анализът е ограничен до жени, които не са прилагали ХЗТ преди проучването, не е наблюдавано видимо повишение на риска през първите 5 години от лечението: след 5 години рискът е по-висок, отколкото при жените, които не прилагат ХЗТ.
CEE – конюгиран конски естроген
MPA – медроксипрогестерон ацетат

Риск от рак на ендометриума

Жени в менопауза с матка

Рискът от рак на ендометриума е около 5 на всеки 1 000 жени с матка, които не са на ХЗТ.



При жени с матка не се препоръчва ХЗТ само с естроген, тъй като това повишава риска от рак на ендометриума (вж. точка 4.4).

В зависимост от продължителността на естрогенната монотерапия и дозата на естрогена, в епидемиологични проучвания повишеният риск от рак на ендометриума варира между 5 и 55 диагностицирани допълнителни случая на всеки 1 000 жени на възраст между 50 и 65 години.

Добавянето на прогестаген към лечението само с естроген за поне 12 дни на всеки цикъл може да предотврати този повишен риск. В Million Women Study, прилагането на комбинирана (периодична или непрекъсната) ХЗТ в продължение на 5 години, не повишава риска от рак на ендометриума (RR от 1,0 (0,8-1,2)).

Рак на яйчника

Прилагането на ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ е свързано с леко повишен риск да бъде диагностициран рак на яйчника (вж. точка 4.4).

Мета-анализ на 52 епидемиологични проучвания показва повишен риск от рак на яйчника при жени, които приемат ХЗТ към момента, в сравнение с жени, които никога не са приемали ХЗТ (OR 1,43; 95% ДИ 1,31-1,56). При жени на възраст между 50 и 54 години, които приемат ХЗТ в продължение на 5 години, това води до 1 допълнителен случай на 2 000 лекувани. При жени на възраст между 50 и 54 години, които не приемат ХЗТ, би имало около 2 на 2 000 жени, диагностицирани с рак на яйчника за период от 5 години.

Риск от венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с 1,3-3 пъти по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. тромбоза на дълбоките вени, или белодробен емболизъм. Появата на такова събитие е по-вероятна през първата година на прилагане на хормонална терапия (вж. точка 4.4). По-долу са представени резултатите от проучванията WHI:

Проучвания WHI - Допълнителен риск от ВТЕ при употреба в продължение на 5 години

Възрастова група (години)	Честота на 1 000 жени в плацебо рамото в продължение на 5 години	Съотношение на риска и 95%ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 жени, употребяващи ХЗТ
Само перорален естроген ³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Перорална комбинация естроген-прогестаген			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³ Проучване при жени без матка

Риск от исхемична болест на сърцето

- Рискът от исхемична болест на сърцето е леко повишен при жени над 60-годишна възраст, прилагащи комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ (вж. точка 4.4).

Риск от исхемичен инсулт

- Прилагането на терапия само с естроген и на терапия с естроген + прогестаген е свързано с до 1,5 пъти по-висок относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не е повишен по време на ХЗТ.
- Този относителен риск не зависи от възрастта или от продължителността на употреба, но тъй като основният риск е силно зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които са на ХЗТ, се увеличава с възрастта, вж. точка 4.4.

Комбинираните проучвания WHI – Допълнителен риск от исхемичен инсулт при употреба в продължение на 5 години



Възрастова група (години)	Честота на 1 000 жени в плацебо рамото в продължение на 5 години	Съотношение на риска и 95%ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 жени, употребяващи ХЗТ в продължение на 5 години
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁴ Не се прави разлика между исхемичен и хеморагичен инсулт.

Следните допълнителни нежелани реакции също са съобщавани във връзка с терапия с естрогени и/или прогестини: ангионевротичен оток, анафилактични/анафилактични реакции, непоносимост към глюкоза, депресия, промени в настроението, раздразнителност, обостряне на хорея, обостряне на епилепсия, деменция (вж. точка 4.4), обостряне на астма, холестатична жълтеница, повишена честота на заболяване на жлъчния мехур, панкреатит, увеличаване на чернодробните хемангиоми, хлоазма или мелазма, която може да остане постоянна дори и след прекратяване на лечението, еритема мултиформе, хеморагичен обрив, косопад, артралгия, галакторея, фиброцистни промени на гърдите, увеличаване размера на маточните лейомиоми, промени в количеството на цервикалния секрет, промени в цервикалния ектропион, вагинална кандидоза, хипокалциемия (предварително съществуващо състояние).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Не е съобщавано за ефекти след поглъщане на висока доза от естроген-съдържащи продукти. Предозирането с естрогени може да причини при жените гадене и повръщане, напрежение в гърдите, виене на свят, болки в корема, сънливост/умора и поява на отпадно кървене. Лечението на предозирането се състои от прекратяване на употребата на Лензето, заедно с подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и модулатори на половата система, естрогени, природни и полусинтетични естрогени, самостоятелно; Естрадиол, АТС код: G03CA03

Лензето осигурява системна естрогенна хормонозаместителна терапия чрез освобождаване на естрадиол, основният естрогенен хормон, който се отделя от яйчниците. Активното вещество, синтетичен 17 β -естрадиол, е химически и биологично идентично с ендогенния човешки естрадиол. Той замества липсата на образуване на естроген при жени в менопауза и облекчава симптомите на менопауза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Когато Лензето е приложен върху кожата, средното време за изсъхване е 90 минути (средно=67 секунди).



При проучване на прилагане на многократни дози, жени в менопауза са били третирани в продължение на 14 дни с едно, две или три впръсквания на 90 микролитра спрей Лензето върху вътрешната част на предмишницата. Серумната концентрация на естрадиол изглежда, че достига равновесно състояние след приложение в продължение на 7-8 дни на Лензето. След приложение сутрин, нивата в кръвта остават сравнително стабилни в рамките на терапевтичния обхват за период от 24 часа след приложението, като пиковите нива са между 2 часа и 6 часа сутринта.

В клинично проучване, жени в менопауза са третирани в продължение на 12 седмици с едно, две или три впръсквания на 90 микролитра спрей Лензето върху вътрешната част на предмишницата, като нивата в кръвта на естрадиол са измерени на 4-та, 8-та и 12-та седмица. Експозицията на естрадиол се повишава с увеличаване на дозата (съответно едно, две или три впръсквания), но повишаването е слабо в сравнение с пропорционалността на дозата. Фармакокинетичните параметри на естрадиол и естрон при едно, две или три впръсквания на 90 микролитра спрей Лензето са допълнително изследвани в клинично проучване и са описани в Таблица 2.

Таблица 2. Фармакокинетични параметри на 14-ия ден (Некоригирани спрямо изходното ниво)

Фармакокинетичен параметър ¹	Брой дневни впръсквания на Лензето		
	1 впръскване (N = 24)	2 впръсквания (N = 23)	3 впръсквания (N = 24)
Естрадиол (pg/ml)			
C _{max}	31,2	46,1	48,4
C _{min}	10,3	16,4	18,9
C _{avg}	17,8	28,2	29,5
Естрон (pg/ml)			
C _{max}	47,1	58,4	67,4
C _{min}	29,0	39,0	44,1
C _{avg}	35,5	48,7	54,8

¹ Всички стойности са изразени геометрично.

Проучване на вторичната фармакокинетика оценява концентрациите на серумните нива на естрадиол при 20 жени в менопауза, лекувани в продължение на 18 дни с три впръсквания от 90 микролитра Лензето върху вътрешната страна на предмишницата. В това проучване, прилагането на слънцезащитен продукт един час преди приложението на Лензето не води до значима разлика в абсорбцията на естрадиол. Когато слънцезащитен продукт се приложи един час след приложението на Лензето, абсорбцията на естрадиол се понижава приблизително с 10% (вж. точка 4.4).

Данните от клиничните проучвания предполагат, че абсорбцията на естрадиол в сравнение с приложението върху вътрешната повърхност на предмишницата е подобна, когато Лензето се прилага върху кожата на бедрото, но е по-ниска след прилагане върху кожата на корема.

Експозиция на естрадиол по време на приложение на Лензето

В клинично проучване на 20 жени в менопауза, които са лекувани с три впръсквания от 90 микролитра естрадиол трансдермален спрей (1,53 mg/впръскване), прилаган на вътрешната страна на предмишницата веднъж дневно са оценени за риск от предаване чрез задържане на ръката на пациентките към вътрешната страна на предмишницата на доброволци от мъжки пол за 5 минути, един час след приложението. Не е наблюдавано значителна експозиция на естрадиол по време на клиничното проучване. Няма данни за трансфер в рамките на един час (вж. точка 4.4).

Повишена телесна температура



В проучване на бионаличността е оценен ефекта на повишаване на околната температура при 24 здрави жени, при прилагане на 2 впръсквания върху предмишницата. В това проучване повишената околна температура от 35°C за 4 часа води до подобна скорост и степен на абсорбция с разлика от приблизително 10% в сравнение с данни, получени при стайна температура.

Наднормено тегло и затлъстяване

Проведено е сравнително проучване върху бионаличността при прилагане на еднократна доза за оценка на влиянието на затлъстяването върху абсорбцията. Проучването е проведено с цел сравняване на скоростта и степента на абсорбция на Estradiol 1,53 mg/впръскване (90 микролитра) при жени със затлъстяване и жени с нормално тегло при нормални температурни условия, след прилагане на две впръсквания върху предмишницата. Въз основа на точката, оценяваща изходното ниво на коригираните неконюгиран естрадиол и неконюгиран естрон, скоростта и степента на абсорбцията са приблизително 33-38% и 15-17% по-ниски, докато средната пикова абсорбция е наблюдавана 12 до 14 часа по-рано. За изходното ниво на коригирания общ естрон, степента и скоростта на абсорбция са приблизително 7% по-ниски и приблизително 22% по-високи, съответно при жени със затлъстяване в менопауза. T_{max} е забавено с приблизително 6 часа при жени със затлъстяване в менопауза при това изследване.

Разпределение

Естрогените в кръвообращението се свързват в голяма степен с глобулина, свързващ половите хормони (SHBG) и албумин.

Биотрансформация

Естрадиол се превръща обратимо в естрон, като и естрадиол и естрон могат да се конвертират до естриол, който е основният метаболит в урината. Естрогените подлежат също на ентерохепатална рецикулация чрез сулфатна и глюкуронидна конюгация в черния дроб, секреция през жлъчката на конюгатите в тънките черва и хидролиза в червата, следвана от реабсорбция. При жени в менопауза, значителна част от циркулиращите естрогени съществуват като сулфатни конюгати, особено естрон сулфат, който действа като циркулиращ резервоар за образуването на повечето активни естрогени.

Елиминиране

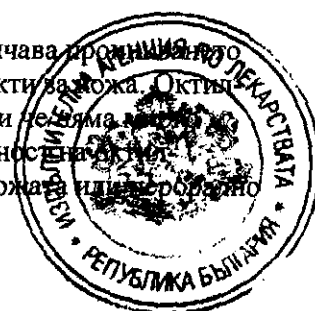
Естрадиол, естрон и естриол се екскретират с урината заедно с глюкурониди и сулфатни конюгати. Серумните концентрации на естрадиол, естрон и естрон сулфат се връщат към изходните нива след повече от една седмица след прекратяване на лечението след като веднъж е достигнато равновесно състояние.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните от конвенционалните проучвания за обща токсичност не показват допълнителен риск, освен този, който е описан в кратката характеристика на продукта. Продължителното непрекъснато приложение на естествени и синтетични естрогени при някои животински видове, повишава честотата на рак на гърдата, матката, шийката на матката, вагината, тестисите и черния дроб (вж. точка 4.4).

Проучванията на животни с естрадиол или естрадиолов валериат са показали ембриолетални ефекти дори и при относително ниски дози – урогенетални малформации и феминизация на фетуса от мъжки пол.

Октил-салицилат е включен в състава като помощно вещество, което увеличава проникването през кожата. Октил-салицилат е използван широко в комерсиалните продукти за кожа. Октил-салицилат е малко вероятно да представлява особен риск за хората, въпреки че няма официални проучвания за токсичност, тъй както острата перорална токсичност на салицилат и субхроничната токсичност вследствие на приложение върху кожата и дерматологично



приложение е ниска. Изследванията за фоточувствителност и фотоконтактна алергия са отрицателни. Допълнително, изследванията за мутагенност, кластогенност, фото-мутагенност и фото-кластогенност, като са проучвани бактериални и тъканни култури, са били отрицателни.

Влиянието на октил-салицилат върху репродуктивността или канцерогенезата при хората е малко вероятно въз основа на хормоналната му активност и проведените генотоксични проучвания, като се вземе предвид и ограниченото му проникване през кожата, относително ниската доза на октил-салицилат в продукта (8,5%) и липсата на съобщения за продължителна употреба при хората на съдържащи го слънцезащитни продукти и козметика.

Проучванията за оценка на риска за околната среда са показали, че активното вещество естрадиолов хемихидрат може да представлява риск за водната среда, особено за рибите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Октил-салицилат
Етанол 96%

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

Използвайте в рамките на 56 дни след първоначалната употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Да не се съхранява над 25 °C.

Съдържа етанол, който е запалим. Да се съхранява далеч от нагреватели, открит пламък и други източници на възпламеняване.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Разтворът е опакован в стъклен флакон, затворен с дозираща помпа. Устройството е опаковано в пластмасова опаковка с коничен крайник, който контролира разстоянието, ъгъла и площта на приложение на измерената доза спрей.

Един контейнер е пълен с 6,5 ml трансдермален спрей, разтвор и е проектиран да освобождава 56 впръсквания след отваряне.

Видове опаковки:

Един пластмасов контейнер 6,5 ml (56 впръсквания).

Три пластмасови контейнери 3x6,5 ml (3x56 впръсквания).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



След 56 впръсквания, контейнерът трябва да се изхвърли, дори и да има остатъчен разтвор в него. Броят на направените впръсквания трябва да бъде отбелязан в таблицата върху картонена кутия. Тъй като ще има остатък от лекарството в използваните контейнери, те не трябва да се изхвърлят в контейнера за домашни отпадъци. Празните контейнери трябва да бъдат върнати в аптеката за унищожаване.

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
H-1103 Budapest
Gyömrői út 19-21.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150382

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 12.11.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11.04.2022

