

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lenzetto 1,53 mg/dosis, solución para pulverización transdérmica

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pulverización libera 90 microlitros de solución para pulverización transdérmica que contienen 1,53 mg de estradiol (equivalente a 1,58 mg de estradiol hemihidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización transdérmica.
La solución es clara, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) para los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (en mujeres cuando han transcurrido al menos 6 meses desde su última menstruación o menopausia quirúrgica, con o sin útero).

La experiencia en el tratamiento de mujeres mayores de 65 años es limitada.

4.2. Posología y forma de administración

Vía transdérmica

Posología

Lenzetto se administra una vez al día, en monoterapia o como tratamiento secuencial continuado (cuando se combina con un progestágeno).

Como dosis inicial se administra una pulverización una vez al día en la piel seca y sana del antebrazo. En base a la respuesta clínica la dosis puede aumentarse a dos pulverizaciones diarias en el antebrazo. El aumento de la dosis debe basarse en el grado de los síntomas de la menopausia de la mujer y debe hacerse sólo después de al menos 4 semanas de tratamiento continuado con Lenzetto. La dosis máxima diaria es de 3 pulverizaciones diarias (4,59 mg / día) en el antebrazo. El aumento de la dosis se debe discutir con el médico. Para las pacientes que tienen dificultades para aplicar la dosis prescrita en áreas distintas del mismo antebrazo que no se solapan, Lenzetto también puede aplicarse en lugares del brazo alternativos, o en lugares de la parte interna del muslo.

Para el inicio y continuación del tratamiento de los síntomas postmenopausia, se debe utilizar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible (ver también la sección 4.4).

Cuando el grado de los síntomas de la menopausia de la mujer no se reduce después de un aumento de la dosis, la paciente debe volver a la dosis anterior.

Las pacientes deben ser revaluadas periódicamente según resulte apropiado clínicamente (p.ej. intervalos de 3 meses a 6 meses) para determinar si aún es necesario el tratamiento (ver sección 4.4).

Cuando se prescriben estrógenos a una mujer postmenopáusica con útero, se debe iniciar también el tratamiento con un progestágeno aprobado para ser adicionado al tratamiento con estrógenos, para reducir el riesgo de cáncer endometrial. Solamente deben administrarse progestágenos autorizados para el uso adicional al tratamiento con estrógenos.

En mujeres con útero

En mujeres con el útero intacto, se debe combinar el producto con un progestágeno aprobado para su adición al tratamiento con estrógenos en un esquema de dosificación secuencial continuado: el estrógeno se dosifica de forma continua. El progestágeno se añade durante al menos de 12 a 14 días de cada ciclo de 28 días, de forma secuencial.

Se debe dar consejo sobre como iniciar el tratamiento a las pacientes que no han recibido tratamiento previamente y a las pacientes que cambian de otras THS (cíclicas, secuenciales o combinadas continuas).

En el periodo en el cual se combina el estrógeno con el progestágeno, puede tener lugar un sangrado por privación. Se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento de 28 días sin descanso.

En mujeres sin útero

A menos que haya un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda añadir progestágeno a mujeres sin útero.

Mujeres con sobrepeso y obesas

Hay algunos datos limitados de que la velocidad y grado de absorción de Lenzetto pueden reducirse en mujeres con sobrepeso y obesas. Durante el tratamiento, puede requerirse un ajuste de la dosis de Lenzetto. La modificación de la dosis debe discutirse con el médico.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Lenzetto en la población pediátrica.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, la paciente debe administrar la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde y aplicar la siguiente dosis a la hora habitual. Si es casi la hora de la próxima dosis, debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis a la hora habitual. Si se omiten una o más dosis, será necesario una primera pulverización con la cubierta puesta. Olvidar una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado y manchado intermenstrual.

Forma de administración

Se debe mantener el envase en posición vertical para la pulverización. Antes de utilizar por primera vez un nuevo aplicador, se debe preparar la bomba pulverizando tres veces dentro de la tapa.

La dosis diaria es una pulverización en la cara interna del antebrazo. Si se prescriben dos o tres pulverizaciones como la dosis diaria, debe aplicarse a áreas de 20 cm² adyacentes que no se solapen (una al lado de la otra) de la cara interior del brazo entre el codo y la muñeca, que se ha de dejar secar durante aproximadamente 2 minutos. Las mujeres deben cubrirse la zona de aplicación con ropa si otra persona

puede entrar en contacto con el área de la piel después de que la pulverización se seque. El lugar de aplicación no se debe lavar durante 60 minutos. No permita que otra persona toque el lugar de aplicación durante 60 minutos desde la aplicación.

No permita que los niños entren en contacto con la zona del brazo donde se ha pulverizado Lenzetto. Si un niño entra en contacto con la parte del brazo donde se ha pulverizado Lenzetto, lave la piel del niño con jabón y agua lo antes posible.

No permita que las mascotas laman o toquen el brazo donde se ha pulverizado Lenzetto. Las mascotas pequeñas pueden ser especialmente sensibles al estrógeno de Lenzetto. Contacte con el veterinario si su mascota presenta un aumento mamario o del pezón y/o hinchazón vulvar, o cualquier otro signo de enfermedad.

Los estudios sugieren que, en comparación con la aplicación en la superficie interna del antebrazo, la absorción de estradiol es similar cuando se aplica Lenzetto a la piel del muslo pero es menor cuando se aplica en la piel del abdomen.

Si el medicamento se utiliza según las instrucciones, independientemente de las distintas formas de o patrón de administración sobre la piel, cada pulverización liberará la misma cantidad de principio activo.

Temperatura elevada de la piel

Se han estudiados los efectos del aumento de la temperatura ambiente y Lenzetto y no se han observado diferencias clínicamente relevantes en el grado de absorción de Lenzetto. Sin embargo, Lenzetto debe utilizarse con precaución en condiciones de temperaturas extremas, tales como tomar el sol o sauna.

Aplicación de protector solar

Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora después de Lenzetto, la absorción de estradiol puede disminuirse en un 10%. Si las mujeres usan protector solar 1 hora después del uso de Lenzetto, se puede reducir la cantidad de Lenzetto absorbida por su piel.

4.3. Contraindicaciones

- Cáncer de mama conocido, pasado o sospecha del mismo
- Tumores malignos dependientes de estrógeno conocidos o sospechosos (p.ej. cáncer endometrial)
- Sangrado genital no diagnosticado
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Enfermedad trombofílica conocida (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. angina, infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática siempre que las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad
- Porfiria
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, la THS solo debe iniciarse para los síntomas que afectan negativamente a la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una valoración cuidadosa de

los riesgos y beneficios al menos anualmente y solamente debe mantenerse la THS siempre que los beneficios superen los riesgos.

La evidencia con respecto a los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres jóvenes, sin embargo, el balance de beneficios y riesgos para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres más mayores.

Examen médico y seguimiento

Antes de comenzar o reinstaurar la THS, se debe realizar un historial médico completo personal y familiar. La exploración física (incluyendo pelvis y mamas) debe guiarse por esto y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periodicos de una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Se debe advertir a las mujeres que deben notificar a su médico o enfermero cambios en sus mamas (ver "cáncer de mama" más abajo). Las exploraciones, incluyendo herramientas de imagen apropiadas p.ej. mamografía, se deben llevar a cabo de acuerdo con las prácticas de exploración actualmente aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas individuales.

Situaciones que necesitan supervisión

Si alguna de las siguientes condiciones está presente, han tenido lugar anteriormente, y/o se han agravado durante el embarazo o tratamiento hormonal previo, se debe supervisar estrechamente a la paciente. Debe tenerse en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Lenzetto, en particular:

- Leiomioma (fibroides uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica (ver abajo)
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos p.ej. cáncer de mama hereditario de primer grado
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (p.ej. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o dolor de cabeza (intenso)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver abajo)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Razones para la retirada inmediata del tratamiento

Se debe interrumpir el tratamiento en caso de que se descubra una contraindicación y también en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión sanguínea
- Aparición de nuevo de dolor de cabeza de tipo migrañoso
- Embarazo

Hiperplasia endometrial y carcinoma

En mujeres con un útero intacto se aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El incremento del riesgo de cancer endometrial reportado entre usuarias de estrógeno solo, varía de 2 a 12 veces mayor en comparación con las no

usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis del estrógeno (ver sección 4.8). Tras la suspensión del tratamiento, el riesgo puede mantenerse elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágeno cíclicamente durante al menos 12 días por mes/ciclo de 28 días o la terapia continua de estrógeno-progestágeno combinados en mujeres no histerectomizadas evita el exceso de riesgo asociado a la THS solamente con estrógeno.

Para Lenzetto, no se ha estudiado la seguridad endometrial de añadir progestágeno.

Puede aparecer sangrado intermenstrual y manchado durante los primeros meses de tratamiento. Si el sangrado intermenstrual y el manchado aparecen después de un tiempo en tratamiento, o continúa después de que se haya suspendido el tratamiento, se deben investigar las razones, lo cual puede incluir biopsia endometrial para descartar cáncer endometrial.

La estimulación estrogénica sin oposición puede dar lugar a transformación premaligna o maligna en el foco residual de endometriosis. Por ello, la adición de progestágeno a la terapia de sustitución estrogénica debe ser considerada en mujeres que han sido sometidas a histerectomía debido a endometriosis, si se sabe que tienen endometriosis residual.

Cáncer de mama

La evidencia global sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman la combinación de estrógeno-progestágeno y posiblemente también en THS solamente con estrógeno, esto depende de la duración de la THS.

Terapia con estrógeno-progestágeno combinado

- El ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio Women's Health Initiative (WHI)), y los estudios epidemiológicos son consistentes en el hallazgo de un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THS combinada de estrógeno-progestágeno que se hace evidente después de alrededor de 3 años (ver sección 4.8).

Terapia solamente con estrógeno

- El ensayo WHI no encontró ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que utilizan THS solamente con estrógeno. Estudios observacionales han notificado principalmente un pequeño aumento del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado que es sustancialmente menor que el encontrado en usuarias de estrógeno combinado con progestágeno (ver sección 4.8).

El exceso de riesgo se vuelve aparente en los primeros años de uso pero vuelve a los valores basales en pocos años (como máximo cinco) después de suspender el tratamiento.

La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógeno-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas lo cual puede afectar negativamente a la detección radiológica de cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Algunos otros estudios incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinada puede asociarse a un riesgo similar, o ligeramente inferior (ver sección 4.8).

Tromboembolismo venoso

- La THS esta asociada con un riesgo de 1,3-3 veces superior de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de este tipo de eventos es más probable en el primer año de THS que más tarde (ver sección 4.8).
- Las pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. La THS está por ello contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos incluyen uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), embarazo/periodo postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV. Al igual que en todos los pacientes postoperados, es necesario considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV tras una cirugía. Si se necesita inmovilización prolongada tras una cirugía programable, se recomienda suspender temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes de la misma. No se debe comenzar de nuevo el tratamiento hasta que la mujer esté completamente movilizada.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, puede ofrecérsele realización de cribado para la detección, después de un cuidadoso asesoramiento en relación a sus limitaciones del cribado (solo una proporción de defectos trombofílicos son identificados mediante cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en miembros de la familia o si el defecto es "grave" (p.ej. deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos) no se debe utilizar Lenzetto.
- Las mujeres ya con tratamiento anticoagulante crónico requieren considerar cuidadosamente los beneficios-riesgo de la THS.
- Si se desarrolla TEV después de haber comenzado el tratamiento, se debe suspender el tratamiento. Se debe informar a las pacientes de que se pongan en contacto con su médico inmediatamente cuando sospechen de un posible síntoma tromboembólico (p.ej. hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad de las arterias coronarias (EAC)

No hay evidencia a partir de ensayos aleatorizados controlados de la protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que reciben estrógenos-progestágenos combinados o THS solamente con estrógeno.

Tratamiento con estrógeno-progestágeno combinado

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS con estrógeno-progestágeno combinado está ligeramente aumentado. Ya que el riesgo absoluto basal de EAC es fuertemente dependiente de la edad, el número de casos extra de EAC debido al uso de estrógeno y progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará a una edad más avanzada.

Tratamiento solamente con estrógeno

Datos aleatorizados controlados no encontraron un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas que utilizan terapia solamente con estrógeno.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia estrógeno-progestágeno combinado y la de estrógeno solo se asocian con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad o tiempo desde la menopausia. Sin embargo, ya que el riesgo basal de accidente cerebrovascular es

fuertemente dependiente de la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

Anomalías visuales

Se ha notificado trombosis vascular de la retina en mujeres que reciben estrógenos. Se debe suspender la medicación inmediatamente a la espera de una exploración si hay pérdida de visión repentina parcial o total, o un comienzo repentino de proptosis, diplopia, o migraña. Si la exploración revela un papiledema o lesiones vasculares de la retina, se debe suspender permanentemente los estrógenos.

Otras enfermedades

Los estrógenos pueden causar retención de fluidos, y por ello se debe observar cuidadosamente a los pacientes con disfunción cardíaca o renal.

Las mujeres con hipertrigliceridemia previa deben ser seguidas de cerca durante la sustitución de estrógenos o terapia hormonal sustitutiva, ya que se han notificado casos raros de aumentos importantes de triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis cuando se inicia terapia con estrógenos, en estas condiciones.

Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (GFT) lo que conduce a un aumento de la hormona tiroidea circulante total, medida por el yodo unido a proteínas (YUP), los niveles de T4 (por columna o por radio-inmunoensayo) o los niveles de T3 (por radio-inmunoensayo). La absorción de resina T3 está disminuida, lo que refleja el aumento de GFT. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre permanecen inalteradas. Otras proteínas de unión pueden verse elevadas en el suero, p.ej. globulina fijadora de corticoides (GFC), globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) lo que conduce a un aumento de los corticoides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Se pueden elevar otras proteínas plasmáticas (sustrato angiotensínogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existe alguna evidencia de un riesgo aumentado de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada continua o solamente con estrógeno después de la edad de 65 años.

Los productos a base de alcohol son inflamables

Evite el fuego, llamas o fumar hasta que la pulverización se haya secado.

Aplicación de protector solar

Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora después de Lenzetto, la absorción de estradiol puede verse disminuída en un 10%. Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora antes de Lenzetto, no se observó ningún efecto sobre la absorción (ver sección 5.2).

Temperatura elevada de la piel

Se han estudiados los efectos del aumento de la temperatura ambiente y se observó una diferencia del 10% aproximadamente en la absorción de Lenzetto. No se espera que este efecto sea clínicamente relevante para la administración diaria de Lenzetto (ver sección 5.2). Sin embargo, Lenzetto debe utilizarse con precaución en condiciones de temperaturas extremas, tales como tomar el sol o sauna.

Población pediátrica

En informes postcomercialización se ha notificado desarrollo de las mamas y masas mamarias en mujeres pre-puberales, pubertad precoz, ginecomastia y masas mamarias en varones pre-puberales tras la exposición secundaria involuntaria a Lenzetto. En la mayoría de los casos, la situación se resuelve con la eliminación de la exposición a Lenzetto.

Se debe comunicar al médico la posibilidad de exposición secundaria involuntaria a Lenzetto. El médico debe identificar la causa del desarrollo sexual anormal en el niño. Si se determina que el desarrollo inesperado o cambios de las mamas son el resultado de la exposición involuntaria a Lenzetto, el médico debe dar consejo a la mujer sobre el uso apropiado y manejo de Lenzetto, cuando haya niños alrededor. La mujer debe cubrirse la zona de aplicación de Lenzetto con ropa si otra persona (especialmente niños) puede entrar en contacto con el lugar de aplicación. Si no se cumplen las condiciones para un uso seguro se debe considerar suspender Lenzetto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los estrógenos puede verse incrementado con el uso concomitante de sustancias conocidas que inducen enzimas metabolizantes de medicamentos, específicamente enzimas citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p.ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y anti-infecciosos (p.ej. rimfampicina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque son conocidos como inhibidores fuertes, en contraste muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de manera concomitante con hormonas esteroideas. Los preparados herbales (tradicionales) que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos (y progestágenos).

En la administración transdérmica, se evita el efecto de primer paso del hígado, y por ello, la THS con estrógenos (y progestágenos) aplicada transdérmicamente puede verse menos afectada por inductores de enzimas que las hormonas orales.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede llevar a un efecto disminuido y cambios en el perfil de sangrado uterino.

No se han llevado a cabo estudios de interacción para Lenzetto.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Lenzetto no está indicado durante el embarazo. Si se queda embarazada durante el tratamiento con Lenzetto, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.

Los resultados de la mayoría de estudios epidemiológicos relevantes realizados hasta la fecha para la exposición fetal inadvertida a estrógenos no indican efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Lactancia

Lenzetto no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Lenzetto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En un ensayo de 12 semanas, aleatorizado y controlado con placebo de Lenzetto en 454 mujeres, el 80-90% de las mujeres que fueron aleatorizadas al principio activo recibieron al menos 70 días de terapia y el 75-85% de las mujeres que fueron aleatorizadas al placebo recibieron al menos 70 días de terapia

Los efectos adversos se listan mediante la clasificación de órganos y frecuencias de acuerdo con MedDRA: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 1: Efectos adversos notificados

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA 12.0)	Frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$)	Poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$)	Raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$)
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido, Insomnio	Ansiedad, Líbido disminuida, Líbido aumentada
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo	Migraña
Trastornos oculares		Alteraciones visuales	Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Diarrea, Dispepsia	Flatulencia, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, Prurito	Eritema nudoso, Urticaria, Irritación de la piel	Hirsutismo, Acné

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA 12.0)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	Espasmos musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mama, Sensibilidad mamaria, Sangrado uterino/vaginal incluyendo manchado, Metrorragia	Cambio de color de la mama, Secreción mamaria, Polipo cervical, Hiperplasia endometrial, Quiste ovárico, Vaginitis	Dismenorrea, Síndrome tipo premenstrual, Aumento de tamaño de la mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema, Dolor axilar	Fatiga
Exploraciones complementarias	Aumento de peso, Disminución de peso	Glutamyltransferasa gamma elevada, Aumento del colesterol sanguíneo	

Adicionalmente se ha notificado el siguiente efecto adverso de la vigilancia post-comercialización:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Alopecia
- Cloasma
- Cambio de color de la piel

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha notificado un aumento de hasta 2 veces del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que toman tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno durante más de 5 años.
- Cualquier aumento del riesgo en usuarias de tratamiento solamente con estrógeno es sustancialmente menor que el observado en usuarias del tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4)
- Se presentan los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).

Estudio Million Women - Riesgo adicional estimado de cancer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Casos adicionales por cada 1000 no usuarias de THS durante un periodo de 5 años^{*1}	Razón de riesgo y 95% IC[#]	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años (95% IC)

		THS solamente estrógeno	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
		estrógeno-progestágeno combinado	
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

*¹ Tomado de las tasas de incidencia basal en países desarrollados
Razón de riesgo total. La razón de riesgo no es constante pero aumentará con el aumento de la duración de uso.
Nota: Dado que la incidencia basal de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

Estudios US WHI - Riesgo adicional de cancer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años (95% IC)
EEC solamente estrógeno			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) ^{*2}
EEC+MPA estrógeno y progestágeno[‡]			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*² Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostraron un aumento del riesgo de cáncer de mama.
[‡] Cuando el análisis se restringió a las mujeres que no habían usado THS antes del estudio no hubo aumento del riesgo aparente durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo era mayor que en las no usuarias.
EEC – Estrógeno equino conjugado
MAP – Acetato de medroxiprogesterona

Riesgo de cáncer endometrial

Mujeres postmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer endometrial es de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no usan THS.

En mujeres con útero, no está recomendado el uso de THS solamente estrógeno ya que esto aumenta el riesgo de cáncer endometrial (ver sección 4.4).

Dependiendo de la duración del uso de estrógenos solos y de la dosis del estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer endometrial en estudios epidemiológicos varió de entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados en cada 1.000 mujeres entre las edades de 50 y 65.

Añadir un progestágeno a la terapia solamente estrógeno durante al menos 12 días por ciclo puede evitar este aumento del riesgo. En el estudio Million Women el uso de THS combinada durante 5 años (secuencial o continua) no aumentó el riesgo de cáncer endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un del riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2.000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un período de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS esta asociada con un riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV) 1,3-3 veces mayor, es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de un evento de este tipo es más probable durante el primer año de uso de TH (ver sección 4.4). Se presentan los resultados del estudio WHI:

Estudio WHI - Riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógeno oral solo³			
50-79	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Estrógeno-progestágeno oral combinado			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad de las arterias coronarias

- El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias está ligeramente aumentado en usuarias mayores de 60 años de THS combinada con estrógenos-progestágenos (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- El uso de terapia solamente estrógeno y de estrógeno-progestágeno combinado está asociado con un aumento de hasta 1,5 veces del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico. No está aumentado el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico durante el uso de THS.
- El riesgo relativo no es dependiente de la edad o la duración del uso, pero ya que el riesgo basal es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que usan THS aumentará con la edad (ver sección 4.4).

Estudios combinados WHI- Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico⁴ durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁴No se hizo diferenciación entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico

También se han notificado las siguientes reacciones adversas con la terapia de estrógeno y/o progestágeno: angioedema, reacciones anafilactoideas/anafilácticas, intolerancia a la glucosa, depresión mental, alteración del estado de ánimo, irritabilidad, exacerbación de la corea, exacerbación de la epilepsia, demencia (ver sección 4.4), exacerbación del asma, ictericia colestática, aumento de la incidencia de enfermedad de la vesícula biliar, pancreatitis, aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos, cloasma o melasma, que puede persistir cuando el tratamiento se suspende; eritema multiforme, erupción hemorrágica, alopecia, artralgias, galactorrea, cambio fibroquístico de mama, aumento del tamaño del leiomioma uterino, cambio en la cantidad de la secreción cervical, cambios en el ectropion cervical, candidiasis vaginal, hipocalcemia (condición preexistente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han notificado efectos tras la ingestión aguda de grandes dosis de productos conteniendo estrógenos. La sobredosificación de estrógenos puede provocar náuseas y vómitos, sensibilidad mamaria, mareo, dolor abdominal, adormecimiento, fatiga, y retirada del sangrado en mujeres. El tratamiento de la sobredosis consiste en la interrupción de Lenzetto junto con la instauración de tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genial; estrógenos naturales y semisintéticos, monofármacos; estrógenos, código ATC: G03CA03

Lenzetto proporciona una terapia de sustitución de estrógenos sistémicos mediante la liberación de estradiol, la principal hormona estrogénica secretada por los ovarios. El principio activo, 17 β -estradiol sintético, es químicamente y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos en mujeres menopáusicas, y alivia los síntomas de la menopausia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cuando se aplicó Lenzetto a la piel, el tiempo promedio de secado fue de 90 seg (mediana = 67 seg). En un estudio de dosis múltiples, mujeres postmenopáusicas fueron tratadas durante 14 días con una, dos o tres pulverizaciones de 90 microlitros de Lenzetto en la parte interna del antebrazo. Las concentraciones séricas de estradiol alcanzaron el estado estacionario tras 7-8 aplicaciones diarias de Lenzetto. Tras la administración por la mañana, los niveles sanguíneos permanecieron relativamente estables y dentro del rango terapéutico durante un periodo de 24 horas tras la administración con niveles máximos entre las 2 am y 6 am.

En un estudio clínico, mujeres postmenopáusicas fueron tratadas durante 12 semanas con una, dos o tres pulverizaciones de 90 microlitros de Lenzetto en la parte interna del antebrazo y se midieron los niveles sanguíneos de estradiol en las semanas 4, 8 y 12. La exposición a estradiol aumentó con el incremento de la

dosis (uno, dos, tres pulverizaciones respectivamente), pero el incremento no fue proporcional a la dosis (ligeramente inferior).

Los parámetros farmacocinéticos de estradiol y estrona de una, dos o tres pulverizaciones de 90 microlitros de Lenzetto fueron determinados en un estudio clínico y están descritos en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos del día 14 (sin ajustar a basal)

Parámetro Farmacocinético ¹	Número de pulverizaciones diarias de Lenzetto		
	1 pulverización (N = 24)	2 pulverizaciones (N = 23)	3 pulverizaciones (N = 24)
Estradiol (pg/ml)			
Cmax	31,2	46,1	48,4
Cmin	10,3	16,4	18,9
Cmedia	17,8	28,2	29,5
Estrona (pg/ml)			
Cmax	47,1	58,4	67,4
Cmin	29,0	39,0	44,1
Cmedia	35,5	48,7	54,8

¹Todos los valores expresados son medias geométricas.

Un segundo estudio farmacocinético evaluó las concentraciones séricas de estradiol en 20 mujeres postmenopáusicas tratadas durante 18 días con 3 pulverizaciones de 90 microlitros de Lenzetto en la parte interna del antebrazo. En este estudio, la aplicación de protector solar una hora antes de la aplicación de Lenzetto no causó ninguna diferencia significativa en la absorción de estradiol. Cuando se aplicó el protector solar una hora después de la aplicación de Lenzetto, hubo aproximadamente un descenso del 10 % en la absorción de estradiol (ver sección 4.4).

Los estudios sugieren que, en comparación con la aplicación en la superficie interna del antebrazo, la absorción de estradiol es similar cuando se administra Lenzetto en la piel del muslo, pero disminuye cuando se aplica en la piel del abdomen.

Transferencia de estradiol durante la administración de Lenzetto

En un ensayo clínico en 20 mujeres postmenopáusicas que fueron tratadas con 3 pulverizaciones transdérmicas de estradiol de 90 microlitros (1,53 mg/dosis) en la parte interna de su antebrazo, una vez al día, se evaluó el riesgo de transferencia, manteniendo su antebrazo contra la parte interna del antebrazo de un hombre durante 5 minutos una hora después del tratamiento. Durante el ensayo clínico, no se observó ninguna transferencia significativa de estradiol. No hay información disponible sobre la transferencia dentro de una hora tras la administración (ver sección 4.4).

Temperatura elevada de la piel

Un estudio de biodisponibilidad evaluó el efecto del aumento de la temperatura ambiente en 24 mujeres postmenopáusicas sanas con 2 pulverizaciones en el antebrazo. En este estudio el aumento de la temperatura ambiente a 35°C durante 4 horas produjo una tasa y grado de absorción similar con aproximadamente un 10 % de diferencia en comparación con los datos obtenidos a temperatura ambiente.

Mujeres obesas y con sobrepeso

Para evaluar la influencia de la obesidad sobre la absorción, se realizó un estudio comparativo de biodisponibilidad a dosis única. El estudio fué llevado a cabo para comparar la tasa y grado de absorción de estradiol 1,53 mg/dosis (90 microlitros) en mujeres obesas y con peso normal bajo condiciones normales de temperatura, tras la aplicación de dos pulverizaciones en el antebrazo. En base a los puntos estimados de estradiol no conjugado y estrona no conjugada basales corregidos, el grado y tasa de absorción son aproximadamente un 33-38% y un 15-17% menores, mientras que el pico medio de absorción se observó de 12 a 14 horas antes. Para la estrona total basal corregida, el grado y tasa de absorción son aproximadamente un 7% menor y aproximadamente un 22% mayor respectivamente, en mujeres postmenopáusicas obesas. En mujeres postmenopáusicas obesas la Tmax de este analito se retrasa aproximadamente 6 horas.

Distribución

Los estrógenos circulan en la sangre unidos en gran medida a la globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) y albumina.

Metabolismo o Biotransformación

El estradiol es convertido reversiblemente a estrona, y ambos pueden ser convertidos a estriol, el cual es el metabolito urinario principal. Los estrógenos también experimentan recirculación enterohepática a través de la conjugación con sulfatos y glucurónidos en el hígado, la secreción biliar de los conjugados en el intestino, e hidrólisis en el intestino seguida de reabsorción. En mujeres postmenopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existe como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que sirven como depósitos circulantes para la formación de más estrógenos activos.

Eliminación

El estradiol, estrona y estriol son excretados en la orina junto con los conjugados glucurónicos y sulfatos. Las concentraciones séricas de estradiol, estrona y sulfato de estrona vuelven a los niveles basales en más de una semana después de la suspensión del tratamiento una vez se ha alcanzado el estado estacionario.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios convencionales de datos generales de toxicidad no muestran riesgos adicionales a los ya reflejados en la ficha técnica. La administración continua a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos en algunas especies animales aumenta la frecuencia de carcinomas de las mamas, útero, cérvix, vagina, testículos e hígado (ver sección 4.4).

Los estudios en animales con estradiol o valerato de estradiol han mostrado efectos embriofetales incluso a dosis relativamente bajas; malformación de los urogenitales y feminización de los fetos masculinos.

El octisalato está incluido en la formulación como un excipiente para potenciar la penetración en la piel. El octisalato ha sido ampliamente utilizado en productos comerciales dermatológicos durante muchos años. A pesar de la ausencia de muchos estudios de toxicidad formales, es poco probable que el octisalato represente ningún riesgo especial para los seres humanos ya que tanto la toxicidad oral aguda y la toxicidad subcrónica tras administración dérmica u oral son bajas. Los ensayos de foto-toxicidad y alergia de foto-contacto en hombres fueron negativos. Además, los estudios de mutagenicidad, clastogenicidad, foto-mutagenicidad y foto-clastogenicidad, utilizando ensayos de cultivos bacterianos y tisulares, fueron negativos.

Es poco probable un efecto del octisalato sobre la reproducción humana o acciones cancerígenas basado en la actividad hormonal y los estudios de genotoxicidad realizados y teniendo en cuenta la limitada penetración dérmica del octisalato, la relativamente pequeña dosis de octisalato en el producto (8,5%) y la ausencia de cualquier efecto notificado a partir del extenso uso en humanos en los protectores solares y cosméticos.

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que el principio activo estradiol hemihidrato puede suponer un riesgo para el medio acuático, especialmente para los peces.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Octisalato
Etanol 96%

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.
Utilizar dentro de los 56 días desde el primer uso.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No refrigerar o congelar.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Contiene etanol, el cual es inflamable. Conservar alejado de calentadores o llamas expuestas y otras fuentes de ignición.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La solución es acondicionada en un vial de vidrio equipado con una bomba dosificadora. La unidad está encerrada en una carcasa de plástico con una abertura de campana cónica que controla la distancia, ángulo y área de aplicación de la pulverización.

Un envase contiene 6,5 ml de solución para pulverización transdérmica y está diseñado para proporcionar 56 pulverizaciones después del cebado.

Tamaño de los envases:

Un envase de plástico de 6,5 ml (56 pulverizaciones)

Tres envases de plástico 3 x 6,5 ml (3 x 56 pulverizaciones)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de 56 pulverizaciones, el contenedor debe desecharse incluso si contiene alguna solución sobrante. El número de pulverizaciones hechas se deben marcar en la tabla del envase exterior.

Ya que quedará un residuo del medicamento en los envases usados, estos no deben ser eliminados con la basura doméstica. Los envases vacíos deben ser devueltos a la farmacia para su destrucción.

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80608

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>