

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).

Excipientes con efecto conocido: cada pulverización contiene 65,47 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización transdérmica.

La solución es transparente, 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

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 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 medicamento 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 ser necesario un ajuste de la dosis de Lenzetto. La modificación de la dosis se debe comentar 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 se acuerde 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 olvidan una o más dosis, será necesario una primera pulverización con la tapa puesta. Olvidar una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado intermenstrual y manchado.

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 cebar la bomba pulverizando tres veces en 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 en 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, y dejar secar durante aproximadamente 2 minutos. Las mujeres deben cubrir la zona de aplicación con ropa si otra persona puede entrar en contacto con ese 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 en los 60 minutos siguientes a la aplicación.

Se debe informar a las pacientes de que los niños no deben entrar en contacto con la zona del cuerpo en la que se ha pulverizado el aerosol de estradiol (ver sección 4.4). Si un niño entra en contacto con la parte del brazo donde se pulverizó Lenzetto, lave la piel del niño con agua y jabón lo antes posible.

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 en 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 o patrones de administración sobre la piel, cada pulverización liberará la misma cantidad de principio activo sobre la piel.

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%. Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora antes de Lenzetto, no se observó ningún efecto sobre la absorción (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

- Cáncer de mama conocido, pasado o sospecha del mismo
- Tumores malignos dependientes de estrógeno conocidos o sospecha de los mismos (p.ej. cáncer endometrial)
- Sangrado genital no diagnosticado
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Trastornos trombofílicos conocidos (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 en caso de síntomas que afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios al menos una vez al año y solo mantener la THS mientras el beneficio supere el riesgo.

La evidencia con respecto a los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes, el balance de beneficio-riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres de más edad.

Exploración médica y seguimiento

Antes de iniciar o reanudar la THS, se debe realizar una anamnesis completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo pelvis y mamas) debe estar guiada por este y por las contraindicaciones y por las advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos con una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Se debe advertir a las mujeres de los cambios en sus mamas que deben notificar a su médico o enfermero (ver "cáncer de mama" a continuación). 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, ha tenido lugar anteriormente, y/o se ha agravado durante el embarazo o tratamiento hormonal previo, se debe supervisar estrechamente a la paciente. Debe tenerse en cuenta que estas condiciones pueden reaparecer 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 a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Razones para la suspensión 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
- Cefalea de tipo migrañoso de nueva aparición
- Embarazo

Hiperplasia endometrial y carcinoma

En mujeres con útero intacto, aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El incremento del riesgo de cáncer endometrial reportado entre las usuarias de estrógeno solo varía de 2 a 12 veces mayor en comparación con las 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 combinada de estrógeno-progestágeno en mujeres no hysterectomizadas previene el exceso de riesgo asociado a la THS con estrógeno solo.

Para Lenzetto, no se ha estudiado la seguridad endometrial de los progestágenos añadidos.

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 debe investigar el motivo, lo que puede incluir una biopsia endometrial para descartar una neoplasia endometrial.

La estimulación estrogénica sin oposición puede dar lugar a transformación premaligna o maligna en los focos residuales de endometriosis. Por ello, se debe considerar la adición de progestágenos a la terapia de sustitución estrogénica en mujeres que han sido sometidas a hysterectomía debido a endometriosis, si se sabe que tienen endometriosis residual.

Cancer de mama

La evidencia global sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THS combinada de estrógeno-progestágeno o de solo estrógeno, que depende de la duración de la THS.

Terapia combinada estrógeno-progestágeno

- El ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio Women's Health Initiative (WHI)), y un metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos 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 aproximadamente de 3 (1 - 4) años (ver sección 4.8).

Terapia de estrógeno solo

- El ensayo WHI no encontró un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres hysterectomizadas que utilizan THS con estrógeno solo. Los estudios observacionales han informado principalmente de un pequeño aumento del riesgo de padecer cáncer de mama diagnosticado que es inferior al encontrado en usuarias de terapia combinada estrógeno-progestágeno (ver sección 4.8).

Los resultados de un amplio metaanálisis mostraron que, tras interrumpir el tratamiento, el exceso de riesgo disminuye con el tiempo y que el tiempo necesario para volver a la situación inicial depende de la duración del uso previo de THS. Cuando la THS se tomó durante más de 5 años, el riesgo puede persistir durante 10 años o más.

La THS, especialmente el tratamiento combinado 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 menos frecuente que el cáncer de mama.

La evidencia epidemiológica de un amplio metaanálisis sugiere un ligero aumento del riesgo 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.

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 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La ocurrencia de este tipo de eventos es más probable en el primer año de THS que después (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 kg/m²), 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 recupere la movilidad.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, se puede ofrecer el cribado para la detección, después de un cuidadoso asesoramiento sobre sus limitaciones (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) la THS está contraindicada.
- Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren considerar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo del uso de THS.
- Si se desarrolla TEV después de haber comenzado el tratamiento, se debe suspender el tratamiento. Se debe indicar a las pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su médico 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 protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS combinada de estrógenos-progestágenos o de solo estrógeno.

Terapia combinada estrógeno-progestágeno

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada estrógeno-progestágeno aumenta ligeramente. Ya que el riesgo absoluto basal de EAC depende en gran medida de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógeno + progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará a una edad más avanzada.

Tratamiento con estrógenos solo

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

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia combinada estrógeno-progestágeno 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 ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, ya que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende en gran medida 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 retiniana 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, los estrógenos deben suspenderse de forma permanente.

ALT elevada

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con la pauta combinada ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, se produjeron aumentos en los niveles de ALT 5 veces superiores al límite superior normal (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los AHC. Además, también se observaron elevaciones de ALT en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir, que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; sin embargo, debido al limitado número de mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda precaución en la administración conjunta con el régimen farmacológico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y también con el régimen glecaprevir/pibrentasvir. Ver sección 4.5.

Otras patologías

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

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Las mujeres con hipertrigliceridemia previa deben someterse a un estrecho seguimiento durante la terapia de 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 captación 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 angiotensinógeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

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

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 aplicó 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 ha estudiado el efecto 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). No obstante, Lenzetto debe utilizarse con precaución en condiciones de temperaturas extremas, tales como tomar el sol o en la sauna.

Población pediátrica

Posible transferencia de estradiol a niños:

El estradiol de la solución para pulverización puede transferirse accidentalmente a los niños desde la zona de la piel en la que se pulverizó.

Se han notificado casos postcomercialización de desarrollo de las mamas y masas mamarias en mujeres prepúberes, pubertad precoz, ginecomastia y masas mamarias en varones prepúberes tras la exposición secundaria involuntaria al estradiol de Lenzetto. En la mayoría de los casos, la situación se resolvió con la supresión de la exposición al estradiol de Lenzetto.

Se debe informar a las pacientes para que:

- no permitan que otras personas, especialmente los niños, entren en contacto con la zona expuesta de la piel y para que cubran el lugar de aplicación con ropa, si es necesario. En caso de contacto, la piel del niño debe lavarse con agua y jabón lo antes posible.
- consultar a un médico en caso de que aparezcan signos y síntomas (desarrollo de las mamas u otros cambios sexuales) en un niño que pueda haber estado expuesto accidentalmente al estradiol en spray.

En caso de que exista la posibilidad de una exposición secundaria no intencionada a Lenzetto, el médico debe indentificar la causa del desarrollo sexual anormal en el niño. Si se determina que el desarrollo o los cambios no esperados de las mamas son el resultado de la exposición involuntaria a Lenzetto, el médico debe aconsejar a la mujer sobre el uso y manejo apropiado de Lenzetto, cuando esté cerca de los niños. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el uso de Lenzetto si no se pueden cumplir las condiciones para un uso seguro del medicamento.

Excipientes

Este medicamento contiene 65,47 mg de alcohol (etanol) en cada dosis que equivale a 72,74% p/v. Puede causar sensación de ardor en piel lesionada.

Los productos a base de alcohol son inflamables. Mantener alejado del fuego. Durante su uso, Evite llamas abiertas, cigarrillos encendidos o el uso de aparatos que son fuente de calor (p. ejm. secadores de pelo), hasta que la pulverización del medicamento se haya secado.

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 por inducir enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente enzimas del citocromo P450, como anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque son conocidos como inhibidores potentes, por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de manera concomitante con hormonas esteroideas. Los preparados (tradicionales) a base de plantas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos (y progestágenos).

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

Clínicamente, un aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede provocar una disminución del efecto y cambios en el perfil de sangrado uterino.

Efecto de la THS con estrógenos sobre otros medicamentos

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos producen una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se administran conjuntamente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina.

Esto podría reducir el control de las convulsiones. Aunque no se ha estudiado la posible interacción entre la terapia hormonal sustitutiva y la lamotrigina, es de esperar que exista una interacción similar, que podría dar lugar a una reducción del control de las convulsiones entre las mujeres que toman conjuntamente ambos medicamentos.

Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con el régimen de fármacos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir para el VHC, se produjeron aumentos en los niveles de ALT 5 veces superiores al límite superior normal (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; sin embargo, debido al limitado número de mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda precaución en la administración conjunta con el régimen farmacológico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y también con el régimen glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.4).

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 produce un embarazo durante el tratamiento con Lenzetto, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha relacionados con 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 aleatorizado, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, de Lenzetto en 454 mujeres, el 80-90% de las mujeres que fueron asignadas aleatoriamente al principio activo recibieron al

menos 70 días de tratamiento y el 75-85% de las mujeres que fueron aleatorizadas al placebo recibieron al menos 70 días de tratamiento.

Los efectos adversos se enumeran por clase de órgano y frecuencia de acuerdo con la convención de frecuencias MedDRA: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

<i>Tabla 1: Efectos adversos notificados</i> Clasificación por órganos (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 cardiacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Diarrea, Dispepsia	Distensión abdominal, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, Prurito	Eritema nodoso, Urticaria, Irritación de la piel	Hirsutismo, Acné
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	Decoloración 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	Gamma-glutamilttransferasa elevada,	

<i>Tabla 1: Efectos adversos notificados</i> Clasificación por órganos (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)
		Aumento del colesterol en sangre	

Adicionalmente se han notificado los siguientes efectos adversos post-comercialización:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Alopecia
- Cloasma
- Decoloración 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.
- El aumento del riesgo en usuarias de tratamiento con solo estrógeno es 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 las estimaciones del riesgo absoluto basadas en los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos.

El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos - Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 no usuarias de THS durante un periodo de 5 años (50-54 años)*	Razón de riesgo	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS después de 5 años
THS con solo estrógeno			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógeno-progestágeno combinado			
50	13,3	1,6	8,0

*Tomado de las tasas de incidencia de referencia de Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m²)
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.

Riego adicional calculado de cáncer de mama tras 10 años de uso den mujeres con IMX 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que nunca hayan usado THS en un periodo de 10 años (50-59 años)*	Razón de riesgo	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS tras 10 años
THS con solo estrógenos			
50	26,6	1,3	7,1

		Estrógenos-progestágenos combinados	
50	26,6	1,8	20,8
*Tomado de las tasas de incidencia de referencia de Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m ²) Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.			

Estudios US WHI - Riesgo adicional de cáncer 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 con solo 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 con solo estrógeno porque aumenta el riesgo de cáncer endometrial (ver sección 4.4).

Dependiendo de la duración del uso de estrógenos solos y de la dosis de estrógenos, el aumento del riesgo de cáncer endometrial en los estudios epidemiológicos osciló entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1.000 mujeres entre 50 y 65 años.

Añadir un progestágeno a la terapia con solo estrógeno durante al menos 12 días por ciclo puede prevenir 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 ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo 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 50 a 54 años que toman THS durante 5 años, esto se traduce en aproximadamente 1 caso adicional por cada 2.000 usuarias. En mujeres de 50 a 54 años que no toman THS, alrededor de 2 de cada 2.000 mujeres serán diagnosticadas de cáncer de ovario en un período de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un riesgo relativo 1,3-3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición 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 coronaria está ligeramente aumentado en usuarias de THS combinada estrógenos-progestágenos mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- El uso de terapia con solo estrógeno y de estrógeno-progestágeno combinado se asocia 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.
- Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero como el riesgo basal depende en gran medida 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 adicionales con el tratamiento con estrógeno y/o progestágeno: angioedema, reacciones anafilactoideas/anafilácticas, intolerancia a la glucosa, depresión mental, alteraciones 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 los hemangiomas hepáticos, cloasma o melasma, que puede persistir cuando se suspende el tratamiento; eritema multiforme, erupción hemorrágica, alopecia, artralgias, galactorrea, cambios fibroquísticos de las mamas, aumento del tamaño

de los leiomiomas uterinos, 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, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga, y sangrado por privación 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 genal; estrógenos naturales y semisintéticos, monofármacos; estrógenos, código ATC: G03CA03

Lenzetto proporciona una terapia de sustitución estrogénica sistémica mediante la liberación de estradiol, la principal hormona estrogénica secretada por los ovarios. El principio activo, 17 β -estradiol sintético, es química 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 sobre la piel, el tiempo medio de secado fue de 90 s (mediana = 67 s).

En un estudio de dosis múltiples, se trató a mujeres postmenopáusicas 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 días de aplicación de Lenzetto.

Tras la administración por la mañana, los niveles en sangre se mantuvieron 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, se trató a mujeres postmenopáusicas 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 Farmacocinético¹	Número de pulverizaciones diarias de Lenzetto
----------------------------------------------	------------------------------------------------------

	1 pulverización (N = 24)	2 pulverizaciones (N = 23)	3 pulverizaciones (N = 24)
Estradiol (pg/ml)			
C _{max}	31,2	46,1	48,4
C _{min}	10,3	16,4	18,9
C _{media}	17,8	28,2	29,5
Estrona (pg/ml)			
C _{max}	47,1	58,4	67,4
C _{min}	29,0	39,0	44,1
C _{media}	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 diferencias significativas en la absorción de estradiol. Cuando se aplicó el protector solar una hora después de la aplicación de Lenzetto, hubo una disminución de aproximadamente un 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 tratadas con 3 pulverizaciones transdérmicas de 90 microlitros de estradiol (1,53 mg/dosis) en la parte interna del antebrazo, una vez al día, se evaluó el riesgo de transferencia, poniendo en contacto durante 5 minutos su antebrazo contra la parte interna del antebrazo de un hombre una hora después del tratamiento. Durante el ensayo clínico, no se observó una transferencia significativa de estradiol. No hay información disponible sobre la transferencia durante una hora (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 similares con diferencias de aproximadamente un 10 % 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 fue llevado a cabo para comparar la velocidad y grado de absorción de estradiol 1,53 mg/dosis (90 microlitros) en mujeres obesas y con peso normal en condiciones normales de temperatura después de la aplicación de dos pulverizaciones en el antebrazo. En base a las estimaciones puntuales de estradiol no conjugado y estrona no conjugada basales corregidos, el grado y la velocidad 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 la velocidad de absorción son aproximadamente un 7% menor y aproximadamente un 22% mayor respectivamente, en mujeres postmenopáusicas obesas. En mujeres postmenopáusicas obesas la T_{max} 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 se convierte reversiblemente en estrona, y ambos pueden convertirse en estriol, que es el metabolito urinario principal. Los estrógenos también experimentan recirculación enterohepática a través de la conjugación con sulfato y glucurónido en el hígado, la secreción biliar de 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 estrógenos más activos.

Eliminación

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios convencionales de datos generales de toxicidad no revelaron riesgos adicionales a los ya reflejados en la ficha técnica. La administración continua a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos en determinadas especies animales aumenta la frecuencia de carcinomas de mama, 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 urogenitales y feminización de fetos masculinos.

El octisalato se incluye en la formulación como excipiente para mejorar 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 un riesgo especial para los seres humanos, ya que tanto la toxicidad oral aguda y la toxicidad subcrónica tras la administración dérmica u oral son bajas. Los ensayos de fototoxicidad y alergia por fotocontacto en el hombre fueron negativos. Además, los estudios de mutagenicidad, clastogenicidad, fotomutagenicidad y fotoclastogenicidad, utilizando ensayos de cultivos bacterianos y tisulares, fueron negativos.

Es poco probable un efecto del octisalato sobre la reproducción humana o acciones cancerígenas en base a la actividad hormonal y los estudios de genotoxicidad realizados y teniendo en cuenta la limitada penetración dérmica del octisalato, la dosis relativamente pequeña 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.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

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 en los 56 días siguientes al primer uso.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No refrigerar o congelar.
No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Contiene etanol, que es inflamable. Conservar alejado de calefactores, llamas abiertas y otras fuentes de ignición.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La solución se acondiciona en un vial de vidrio provisto de una bomba dosificadora. La unidad está dentro de una carcasa de plástico con una abertura de campana cónica que controla la distancia, el ángulo y el área de aplicación de la pulverización.

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

Tamaño de envase:
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 envase debe desecharse aunque quede algo de solución. El número de pulverizaciones realizadas debe marcarse utilizando la tabla de la caja.
Como quedarán residuos del medicamento en los envases usados, no deberán desecharse en 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

Enero 2024

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>