

LENZETTO®

Solución tópica **Estradiol (como estradiol hemihidrato)**

COMPOSICIÓN: Cada dosis contiene Estradiol (como estradiol hemihidrato) 1,530 mg.

INDICACIÓN: 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.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Su médico intentará recetarle la dosis más baja para tratar su síntoma durante el período de tiempo más corto posible. Durante el tratamiento su médico puede ajustarle la dosis de acuerdo a sus necesidades individuales. Hable con su médico si considera que la dosis es demasiado fuerte o insuficiente. Si no ha tenido una histerectomía, su médico le dará unos comprimidos que contienen otra hormona llamada progestágeno para compensar los efectos del estrógeno en el revestimiento del útero. Su médico le explicará cómo tomar esos comprimidos. Un sangrado puede tener lugar al final del período de tratamiento con progestágeno (ver sección "sangrado inesperado"). Donde aplicar Lenzetto: El aerosol se debe aplicar a la parte interna del antebrazo. No aplique Lenzetto a las mamas o cualquier área cercana a los pechos. Cómo aplicar Lenzetto: 1. Antes de pulverizar la primera dosis de un nuevo envase sobre la piel seca y sana, se debe preparar el aplicador para su utilización pulverizando tres veces con la tapa puesta. El envase se debe mantener en posición vertical como se muestra en la Figura 1. Con la tapa puesta, presione el botón hacia abajo tres veces con su dedo pulgar o índice. El medicamento ahora está listo para su uso. No prepare el aplicador antes de cada dosis; prepárelo solo una vez antes de utilizar un nuevo envase. 2. Asegúrese de que la piel donde quiere pulverizar el medicamento está limpia y seca. Cómo aplicar su dosis diaria. Para aplicar su dosis diaria, quite la tapa de plástico, mantenga el envase en posición vertical y el resto del cono de plástico plano contra la piel (Figura 2). Puede que tenga que mover su brazo o mover el cono sobre el brazo de manera que el cono esté plano sobre su piel y no haya huecos entre el cono y su piel seca y sana. Presione el botón hacia abajo una vez. Si se necesita otra pulverización, mueva el cono a lo largo de su brazo de manera que esté al lado del área que ya ha pulverizado. Presione el botón hacia abajo una vez. Si se necesita una tercera pulverización, mueva de nuevo el cono a lo largo de su brazo y presione el botón hacia abajo una vez. Si su segunda o tercera pulverización no caben en la misma parte interna del antebrazo, o si tiene problemas para poner el cono en la parte interna del antebrazo como se muestra en la Figura 3 o si tiene dificultades para usarlo en el antebrazo, también puede pulverizar sobre la parte interna de su otro antebrazo o la superficie interna de su muslo. Cuando haya terminado de utilizar Lenzetto, ponga siempre la tapa en el envase. Deje secar la pulverización durante al menos 2 minutos antes de vestirse y al menos 60 minutos antes de bañarse o lavarse. Si el spray de Lenzetto toca otra zona de su piel como sus manos, lave esa zona de su piel con jabón y agua de inmediato. Lenzetto no se puede utilizar sobre piel lesionada o dañada. No masajee ni frote Lenzetto sobre la piel.

CONTRAINDICACIONES: - Cáncer de mama conocido, pasado o sospecha del mismo - Tumores malignos dependientes de estrógenos 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,) - 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.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: 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 periódicos 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. Las exploraciones, incluyendo herramientas de imágenes 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. 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 - 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 cáncer 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. 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 reduce el 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. 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. 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. El uso a largo plazo (al menos 5-10 años de medicamentos de THS solamente con estrógeno se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. Algunos estudios incluyendo el ensayo WHI sugieren que el uso a largo plazo de THS combinada puede conferir un riesgo similar, o ligeramente menor. Tromboembolismo venoso: La THS está 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. Las pacientes con TEV previo o 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. Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos incluyen uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), Embarazo/período 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). Las mujeres ya con tratamiento anticoagulante crónico requieren considerar cuidadosamente los beneficios-riesgos 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). 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. 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. Terapia 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. 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. Anomalías visuales: Se ha notificado trombosis vascular de la retina en mujeres que reciben estrógenos. Suspenda la medicación 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 condiciones. 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 angiotensinógeno/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 disminuida en un 10%. Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora antes de Lenzetto, no se observó ningún efecto sobre la absorción. 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. 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.

INTERACCIONES: Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Lenzetto. Esto puede provocar sangrados irregulares. Esto ocurre con los siguientes medicamentos: - medicamentos para la epilepsia (como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) - medicamentos para la tuberculosis (como rifampicina, rifabutina) - medicamentos para la infección por VIH (como nevirapina, efavirenz, ritonavir y nelfinavir) - medicamentos (tradicionales) a base de plantas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

EMBARAZO Y LACTANCIA: Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar en embarazo, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Lenzetto es únicamente para mujeres postmenopáusicas. Si queda embarazada, interrumpa inmediatamente el tratamiento con Lenzetto y contacte con su médico. No utilice Lenzetto mientras esté en periodo de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS: En un ensayo de 12 semanas, aleatorizado y controlado con placebo de Lenzetto en 454 mujeres, 80- 90% de mujeres fueron aleatorizadas a recibir principio activo durante al menos 70 días de terapia y 75-85% aleatorizadas a recibir placebo durante al menos 70 días de terapia. Los efectos adversos más frecuentes fueron sensibilidad mamaria y dolor que fue notificado por 26 pacientes (5,7%) y dolor de cabeza que fue notificado por 11 pacientes (2,4%) que recibían Lenzetto. Metrorragia y náuseas, también conocidos efectos adversos asociados a la terapia con estrógenos fueron notificados por 8 (1,8%) y 5 (1,1%) pacientes, respectivamente. La incidencia de estos efectos adversos no demostró una relación dosis-respuesta clara. Los efectos adversos notificados a lo largo del ensayo con una frecuencia inferior al 10% se muestran en la Tabla 1. Los efectos adversos se listan mediante la clasificación de órganos y frecuencias de acuerdo con MedDRA: frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000).

Tabla 1: Efectos adversos notificados

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA 18.0)	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, Libido disminuida, Libido aumentada
Trastorno del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo, Vertigo	Migraña
Trastornos oculares		Alteraciones visuales	Intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Diarrea, Dispepsia	Fiatulencia, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, Prurito	Eritema nudoso, Urticaria, Irritación de la piel, Edema	Hirsutismo. Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	Calambres musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado uterino/vaginal incluyendo manchado, Metrorragia	Dolor de mama, Sensibilidad mamaria, Cambio de color de la mama, Secreción mamaria, Polipo cervical, Hiperplasia endometrial, Quiste ovárico, Vaginitis	Dismenorrea, Hemorragia vaginal, Síndrome tipo premenstrual, Aumento de tamaño de la mama
Exploraciones complementarias	Aumento de peso, Disminución de peso	Aumento de la gammaglutamiltransferasa, Aumento del colesterol sanguíneo	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor axilar	Fatiga

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. - 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 cáncer 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 riesgos 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 del 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 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 riesgos 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.

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. 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 a largo plazo de THS solamente con estrógeno o de estrógeno-progestágeno combinado se ha asociado con un ligero aumento del riesgo de cáncer ovárico. En el estudio Million Women la THS durante 5 años dió lugar a un 1 caso adicional por cada 2.500 usuarias. Riesgo de tromboembolismo venoso: La THS está 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. 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 1000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgos 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 - 79	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³ Estudio 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. 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.

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 riesgos 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)

⁴ No 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, 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 ectopión cervical, candidiasis vaginal, hipocalcemia (condición preexistente).

PRESENTACIÓN: Caja plegadiza por 1 vial de vidrio ambar tipo I con bomba de aerosol por 8,1 ml (56 pulverizaciones).

Reg. San. INVIMA 2020M-0019961