

Lenzetto®

1,53 mg Estradiol



Monografía de producto

| | | | |
|---|-----------|--|-----------|
| • RESUMEN | 4 | - Efectos adversos | 17 |
| • INTRODUCCIÓN | 6 | · Resumen del perfil de seguridad | 17 |
| - Aspectos de seguridad de la THM | 8 | · Tabla de de reacciones adversas | 17 |
| · Hiperplasia y carcinoma endometriales | 8 | · Descripción de una selección de reacciones adversas | 17 |
| · Cáncer de mama | 9 | - Sobredosis | 21 |
| · Cáncer de ovario | 9 | - Propiedades farmacológicas | 21 |
| · Tromboembolismo venoso | 10 | · Propiedades farmacodinámicas | 21 |
| · Enfermedad coronaria | 10 | · Farmacocinética | 22 |
| · Ictus isquémico | 10 | · Datos preclínicos de seguridad | 23 |
| · Alteraciones visuales | 10 | - Particularidades farmacéuticas | 24 |
| · Otras patologías | 11 | · Lista de excipientes | 24 |
| • INFORMACIÓN DEL PRODUCTO⁹ | 12 | · Incompatibilidades | 24 |
| - Descripción | 13 | · Periodo de validez | 24 |
| - Indicación terapéutica | 13 | · Precauciones especiales de conservación | 24 |
| - Administración | 13 | · Naturaleza y contenido del envase | 24 |
| · Aplicación | 13 | · Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones | 24 |
| · Poblaciones especiales | 14 | • ESTUDIOS CLÍNICOS DE LENZETTO® | 25 |
| - Contraindicaciones | 14 | - Tabla resumen de los estudios clínicos | 26 |
| - Advertencias especiales y precauciones de uso | 15 | - Estudio de la farmacocinética del estradiol aplicado mediante pulverización transdérmica, en mujeres posmenopáusicas sanas | 26 |
| · Exploración/seguimiento médico | 15 | · Diseño del estudio y tratamiento | 26 |
| · Condiciones que requieren supervisión | 15 | · Población de estudio | 26 |
| · Los productos que contienen alcohol son inflamables | 15 | · Evaluaciones y criterios de valoración del estudio | 26 |
| · Aplicación de protectores solares | 15 | · Resultados del estudio | 27 |
| · Temperatura cutánea elevada | 16 | - Efectos del contacto de piel a piel, el lavado del área de la aplicación y el uso de protectores solares en la absorción de estradiol del pulverizador transdérmico | 30 |
| · Población pediátrica | 16 | · Diseño del estudio y tratamiento | 30 |
| - Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción | 16 | · Población de estudio | 30 |
| · Interacciones medicamentosas | 16 | · Evaluaciones y criterios de valoración del estudio | 30 |
| - Fertilidad, embarazo y lactancia | 16 | · Resultados del estudio | 30 |
| · Embarazo | 16 | - Seguridad y eficacia de un pulverizador transdérmico de estradiol en mujeres posmenopáusicas con síntomas vasomotores | 34 |
| · Lactancia | 17 | · Diseño del estudio y tratamiento | 34 |
| - Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas | 17 | | |

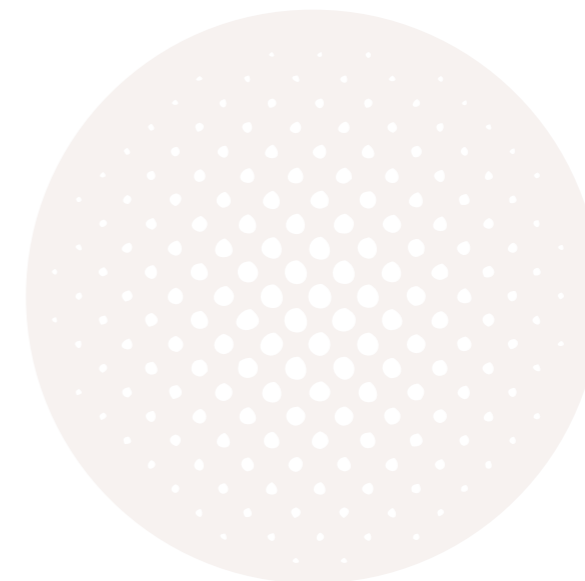
- Población de estudio 34
- Evaluaciones y criterios de valoración del estudio 34
- Resultados del estudio 35
- **Referencias bibliográficas..... 40**

LISTADO DE TABLAS DEL TEXTO

- Tabla 1:** Reacciones adversas con Lenzetto® por categoría de órgano o sistema..... 18
- Tabla 2:** Estudio WHI en EE. UU. – Riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de uso..... 19
- Tabla 3:** WHS – Riesgo adicional de cáncer de mama estimado tras 5 años de uso 19
- Tabla 4:** Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV a lo largo de un periodo de uso de 5 años..... 21
- Tabla 5:** Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de ictus isquémico a lo largo de un periodo de uso de 5 años 21
- Tabla 6:** Parámetros farmacocinéticos en el día 14 (no ajustados a los valores basales) 22
- Tabla 7:** Resumen de los estudios clínicos de Lenzetto® 26
- Tabla 8:** Resumen de características basales 27
- Tabla 9:** Parámetros farmacocinéticos después de la administración del día 14 28
- Tabla 10:** Resumen de características basales (farmacocinética poblacional) 31
- Tabla 11:** Evaluación del contacto de piel a piel con Lenzetto® (farmacocinética poblacional, hombres)31
- Tabla 12:** Evaluación del efecto del lavado con Lenzetto® (farmacocinética poblacional, mujeres)..... 32
- Tabla 13:** Evaluación del efecto de los protectores solares con Lenzetto® (farmacocinética poblacional, mujeres)..... 33
- Tabla 14:** Resumen de características basales (población IDT)..... 36
- Tabla 15:** Efecto de Lenzetto® en la frecuencia y la intensidad de los sofocos de moderados a intensos en la semana 4 y la semana 12 (población IDT)..... 37

LISTADO DE FIGURAS DEL TEXTO

- Figura 1:** Concentración media de estradiol (\pm error estándar) antes de la dosis (Días 0 - 14)..... 29
- Figura 2:** Concentraciones medias de estrona (\pm error estándar) antes de la dosis (Días 0 - 14) 29
- Figura 3:** Concentraciones medias de sulfato de estrona (\pm error estándar) antes de la dosis (Días 0 - 14)..... 29
- Figura 4:** Cambio semanal desde la visita basal hasta la semana 12 en las tasa de intensidad de sofocos 38
- Figura 5:** Cambio semanal desde la visita basal hasta la semana 12 en las puntuaciones de intensidad de los sofocos..... 38





RESUMEN



Los síntomas vasomotores (p. ej., sofocos o sudoración nocturna) causados por el déficit de estrógenos representan un problema importante para las mujeres posmenopáusicas y pueden tener repercusiones negativas en su calidad de vida.¹⁻⁴

La terapia hormonal de la Menopausia (THM) con estradiol administrado por vía transdérmica ofrece un alivio eficaz de los síntomas vasomotores y a su vez reduce las reacciones adversas asociadas con la administración oral.⁵⁻⁷

Lenzetto® (Gedeon Richter PLC, Budapest, Hungría) es una solución para pulverización transdérmica de estradiol que ha sido desarrollado para el tratamiento de los síntomas vasomotores posmenopáusicos.⁸

Lenzetto® contiene excipientes que mejoran la absorción del estradiol a través de la piel, lo que permite la administración de dosis bajas y eficaces de estradiol, reduciendo al mínimo la irritación local y eliminando la necesidad de llevar un parche sobre la piel.⁸

Lenzetto® ha demostrado liberar una dosis precisa y reproducible de estradiol a la circulación sistémica mediante una pulverización de secado rápido sobre una pequeña área de piel intacta, normalmente en el antebrazo.⁹

Los minuciosos estudios farmacocinéticos efectuados han demostrado que el pulverizador transdérmico Lenzetto® administra concentraciones terapéuticas de estradiol, al mismo tiempo que

produce bajas concentraciones de estrona, su metabolito principal. Asimismo, Lenzetto® no resulta afectado por la aplicación previa de protectores solares ni se transfiere con facilidad a otras personas a través del contacto de piel a piel.^{10,11}

En un amplio ensayo multicéntrico de Fase III en el que participaron 454 mujeres posmenopáusicas, el pulverizador transdérmico Lenzetto® redujo considerablemente la frecuencia y la intensidad de los síntomas vasomotores. En la semana 12 se observó una reducción del 50% de la frecuencia de sofocos en un 74-85% de las mujeres que usaban Lenzetto®, en comparación con las mujeres que usaban un pulverización con placebo. Además, Lenzetto® se toleró bien y las reacciones en el área de aplicación fueron similares a las observadas con el placebo (1,3 % vs. 1,8 %, respectivamente).¹²





INTRODUCCIÓN

La pérdida de la producción estrogénica en los ovarios de las mujeres posmenopáusicas está asociado con una serie de síntomas vasomotores desagradables, como sofocos o sudoración nocturna.³ Estos síntomas, que son consecuencia de una disfunción de los sistemas termorreguladores centrales,⁴ son frecuentes y/o intensos en el 40–60 % de las mujeres,^{1,3} y pueden repercutir negativamente en su calidad de vida.²

La utilización de estrógenos en la terapia hormonal de la menopausia (THM) puede reducir considerablemente los síntomas vasomotores y producir una mejoría de la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas.¹³⁻¹⁵

Las mujeres posmenopáusicas disponen de distintos tipos de THM. La naturaleza y la posología de la THM prescrita dependerá del perfil de la paciente, p. ej. su edad o la edad al inicio de la menopausia, y también de sus preferencias por una formulación respecto a otras. Si es necesario, el tratamiento también puede adaptarse según los cambios observados en la sintomatología.¹⁶

Cuando se administra por vía oral, el estradiol es metabolizado rápidamente en la pared intestinal y el hígado a su metabolito menos activo, la estrona, lo que reduce de forma significativa la actividad biológica del estrógeno oral. Sin embargo, la administración por vía transdérmica proporciona concentraciones plasmáticas eficaces de estradiol con dosis muy inferiores a las requeridas cuando se administra por vía oral, debido a que el estradiol administrado por vía transdérmica no está sujeto al metabolismo hepático de primer paso.⁶

El estradiol administrado por vía transdérmica tiene un efecto escaso o nulo sobre diversos factores, como las lipoproteínas, la globulina fijadora de hormonas sexuales, las enzimas hepáticas, los factores de la coagulación o la proteína C reactiva.⁵⁻⁷ Además, al contrario de lo que ocurre con los estrógenos orales, los estrógenos transdérmicos no incrementan el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en las mujeres posmenopáusicas.^{16,17} Por consiguiente, las guías NICE recomiendan la THM transdérmica para las pacientes con mayor riesgo de ictus o de TEV, incluidas las pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m².

No obstante, a pesar de las importantes ventajas que ofrece la administración transdérmica de estradiol respecto a su administración oral en la THM, el uso de parches adhesivos para la administración transdérmica produce irritación y sensibilidad cutánea (prurito, edema, erupción y pigmentación cutánea) en una de cada cinco mujeres.^{18,19}

Se han desarrollado formulaciones alternativas para la administración transdérmica, como geles o emulsiones, pero estas formulaciones pueden requerir el tratamiento de extensas áreas cutáneas.²⁰⁻²² Además, la dosis administrada puede resultar afectada por la cantidad de gel aplicado y por el tamaño total de la superficie de aplicación, además estas formulaciones plantean problemas de carácter estético.²² La pulverización ofrece un método alternativo para la administración transdérmica y evita algunos de los efectos secundarios de las formulaciones orales, en gel, parche o emulsión.

Los pulverizadores transdérmicos habitualmente comprenden cuatro constituyentes principales: fármaco, solventes, polímeros y potenciadores de la penetración.²³ Tras su aplicación, la pulverización forma una película invisible sobre la piel que se seca con rapidez y libera una concentración sostenida del fármaco durante un periodo prolongado. Los pulverizadores transdérmicos ofrecen numerosos beneficios para las pacientes, como flexibilidad de dosis, aceptabilidad cosmética y una excelente tolerabilidad cutánea.²³

Lenzetto® es un pulverizador transdérmico dosificador de estradiol que ha sido desarrollado para el tratamiento de los síntomas vasomotores de las mujeres posmenopáusicas.⁸ El pulverizador contiene excipientes que mejoran la absorción del estradiol a través de la piel y ha sido diseñado para administrar dosis bajas y eficaces de estradiol, reduciendo la irritación local al mínimo, mejorando la facilidad de uso y eliminando la necesidad de usar un parche cutáneo.⁸

Lenzetto® contiene 1,53 mg de estradiol (que equivalen a 1,58 mg de hemihidrato de estradiol) y está indicado como terapia hormonal para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.⁸ Buster et al., demostraron que tras aplicar Lenzetto® durante 12 semanas, las dosis de estradiol obtenidas a nivel sistémico

con una, dos o tres pulverizaciones eran de aproximadamente 0,021 mg/día, 0,029 mg/día y 0,040 mg/día, respectivamente.¹²

Lenzetto® ha demostrado liberar a la circulación sistémica una dosis precisa y reproducible de estradiol a través de una pulverización de secado rápido sobre una pequeña área de piel intacta, normalmente en el antebrazo.⁹

Los rigurosos estudios farmacocinéticos efectuados han demostrado que el uso del pulverizador transdérmico Lenzetto® proporciona concentraciones terapéuticas de estradiol a la vez que bajas concentraciones de estrona, su metabolito principal. Asimismo, Lenzetto® no resulta afectado por la aplicación previa de protectores solares ni se transfiere con facilidad a otras personas a través del contacto de piel a piel.^{10,11}

En un amplio ensayo multicéntrico de Fase III en el que participaron 454 mujeres posmenopáusicas, el pulverizador transdérmico Lenzetto® redujo considerablemente la frecuencia y la intensidad de los síntomas vasomotores y fue bien tolerado. Las reacciones en el área de aplicación fueron similares a las observadas con placebo.¹²

En esta monografía se presenta la información del producto y los resultados de los estudios clínicos de Lenzetto® que respaldan su uso como THM en mujeres posmenopáusicas.

Aspectos de seguridad de la THM

En las últimas décadas, tras conocerse los resultados preliminares del estudio clínico aleatorizado *Women's Health Initiative (WHI)* y del estudio observacional *Million Women Study (MWS)*, la seguridad de la THM ha sido cuestionada.^{24,25} Estos estudios mostraron que las mujeres que reciben THM tenían mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y cardiopatía.^{24,25} Sin embargo, un análisis de las características basales de las mujeres que participaron en el estudio WHI reveló que la mayoría de ellas tenían sobrepeso (IMC de 28,5) y eran mayores de 60 años de edad. Por consiguiente, las mujeres incluidas en este estudio tenían mayor riesgo de presentar ictus, cardiopatía y cáncer de mama. Además, en una publicación posterior del estudio WHI se afirmaba que se habían

observado más casos de cáncer de mama y de cardiopatía entre las mujeres que ya habían recibido THM antes de su inclusión en el estudio, mientras que el número de casos no aumentó entre las mujeres que iniciaron la THM en los 10 años siguientes a la menopausia.²⁶ Este estudio también demostró que el riesgo de cáncer de mama era mayor en las mujeres que habían recibido terapia combinada, en comparación con aquellas que habían recibido estrógenos en monoterapia.²⁶ También se criticó la metodología utilizada en el estudio *Million Women Study (MWS)*, debido a que no fue un ensayo controlado y aleatorizado y a que las mujeres participantes se sometieron a una mamografía poco después de su inclusión en el estudio, lo que pudo mejorar su concienciación respecto al riesgo de cáncer e influenciar el uso que hicieron de la THM durante el periodo de observación.

Los resultados de un ensayo llevado a cabo en Dinamarca mostraron reducciones significativas de los riesgos de mortalidad, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en las mujeres que habían recibido THM poco después del inicio de la menopausia, sin observarse aumentos aparentes de los riesgos de cáncer, TEV o ictus.²⁷ En un estudio retrospectivo en una cohorte norteamericana, no se observaron diferencias en las comorbilidades ni en los riesgos de cáncer y de enfermedad cardiovascular entre las mujeres que recibieron y las que no recibieron THM.²⁸ En conjunto, estos resultados sugieren una sobrevaloración del riesgo de efectos adversos graves de la THM y la importancia de la cronología del inicio de la THM en el cociente beneficio/riesgo.

Las mujeres que reciben THM pueden experimentar dolor mamario, cambios de humor, distensión abdominal o sangrado vaginal, por lo que se ha procurado que las formulaciones ofrezcan una sustitución estrogénica eficaz con la dosis más baja posible de estrógenos, con el fin de reducir al mínimo el riesgo de reacciones adversas.

A continuación se comentan los aspectos de seguridad de las THM.

Hiperplasia y carcinoma endometriales

El riesgo de hiperplasia y de carcinoma de endometrio en las mujeres con útero intacto aumenta con la administración de estrógenos en monoterapia durante periodos prolongados. Se ha comunicado que el riesgo de cáncer endometrial de las usuarias de estrógenos en monoterapia es entre 2 y 12 veces superior al de las mujeres que

no reciben estrógenos, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. Tras la suspensión del tratamiento, el riesgo puede continuar siendo elevado durante al menos diez años.

En mujeres no histerectomizadas, la adición de un progestágeno cíclico durante un mínimo de 12 días/ciclo de 28 días o el tratamiento de combinación estrógeno-progestágeno continuado reduce los riesgos de la THM con estrógenos en monoterapia.

La seguridad endometrial de la adición de progestágenos al tratamiento con Lenzetto® no se ha estudiado. Sin embargo, la exposición al estradiol no es superior a la que se obtiene con otros productos para THM transdérmica. En los primeros meses del tratamiento también se puede observar metrorragia o manchado. Si la metrorragia o el manchado aparecen después de haber recibido el tratamiento durante cierto tiempo o continúan tras la suspensión del mismo, es necesario analizar su origen. El estudio puede incluir la práctica de una biopsia endometrial para descartar una posible neoplasia endometrial maligna.

La estimulación estrogénica sin oposición puede causar cambios premalignos o malignos en focos residuales de endometriosis. Así, en mujeres histerectomizadas por endometriosis que presenten endometriosis residual se valorará la posibilidad de añadir un progestágeno a la THM estrogénica.

Cáncer de mama

En general, la evidencia sugiere que el riesgo de cáncer de mama es mayor en las mujeres que reciben THM combinada estrógeno-progestágeno y, posiblemente, también en aquellas que reciben estrógenos en monoterapia, dependiendo de la duración de la THM.

Terapia de combinación estrógeno-progestágeno

En el ensayo WHI y en estudios epidemiológicos se observó un incremento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que recibían THM combinada estrógeno-progestágeno, que se hizo aparente al cabo de unos tres años.

Estrógenos en monoterapia

En el ensayo WHI no se observó mayor riesgo de cáncer de mama en las mujeres histerectomizadas que recibían THM. La mayoría de los estudios observacionales han constatado un pequeño incremento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama, que es sustancialmente más bajo al de las mujeres que reciben combinaciones estrógeno-progestágeno.

El incremento del riesgo aparece en los primeros años de uso, pero se normaliza hasta alcanzar los niveles iniciales pocos años (cinco como máximo) después de la suspensión del tratamiento. La THM, en particular el tratamiento combinado estrógeno-progestágeno, se asocia con un aumento de la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede tener consecuencias adversas en la detección radiológica del cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más infrecuente que el cáncer de mama. El uso de THM estrogénica en monoterapia a largo plazo (5–10 años como mínimo) ha sido relacionado con un ligero aumento del riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Algunos estudios, incluido el ensayo WHI, han sugerido que el uso crónico de THM combinada puede conferir un riesgo similar, o ligeramente más bajo, al de la THM con estrógenos en monoterapia.

Tromboembolismo venoso

La THM se asocia a un riesgo de TEV (trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar) entre 1.3-3 veces más alto. Este tipo de acontecimientos es más probable que ocurran durante el primer año que más adelante.

- El riesgo de TEV es mayor en las pacientes con antecedentes de TEV o con trombofilia conocida, y la THM incrementa este riesgo, por lo que está contraindicada en estas pacientes.
- Los principales factores de riesgo descritos para TEV incluyen el uso de estrógenos, la edad avanzada, la cirugía mayor, la inmovilización prolongada, la obesidad (IMC >30 kg/m²), el embarazo/puerperio, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No se ha alcanzado el consenso respecto al posible rol de las venas varicosas en el desarrollo del TEV.
- Como en cualquier paciente posoperado, después de la cirugía es necesario instaurar medidas profilácticas del TEV. Si se prevé inmovilización posquirúrgica prolongada, se recomienda suspender temporalmente la THM 4–6 semanas antes de la intervención. El tratamiento no se debe reanudar hasta que la paciente esté completamente movilizada.
- A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con antecedentes de TEV en un familiar de primer grado joven, se les puede ofrecer la posibilidad de realizar un cribado tras informar adecuadamente sobre sus limitaciones, ya que el cribado solo permite identificar una parte de los defectos trombofílicos.
- El balance beneficio riesgo de la THM se considerará cuidadosamente en las mujeres que reciben tratamiento anticoagulante crónico.
- Si una vez iniciada la terapia aparece un TEV, el fármaco se suspenderá. Se pedirá a la paciente que se ponga en contacto con su médico de inmediato si percibe algún posible síntoma tromboembólico (p. ej., inflamación dolorosa de una pierna, dolor torácico repentino o disnea).

Enfermedad coronaria

En ensayos controlados aleatorizados no se ha constatado que las mujeres con o sin enfermedad coronaria (EC) previa que han recibido THM combinada estrógeno-progestágeno o con estrógenos en monoterapia estén protegidas frente al infarto de miocardio.

Tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos

El riesgo relativo de EC durante la THM combinada con estrógenos y progestágenos es ligeramente más alto. Debido a que el riesgo absoluto basal de EC depende en gran parte de la edad, el número de casos extra de EC debidos al uso de un estrógeno y un progestágeno es muy bajo en las mujeres de edades cercanas a la menopausia, pero aumenta a medida que su edad avanza.

Estrógenos en monoterapia

Datos de ensayos controlados y aleatorizados no han demostrado mayor riesgo de EC en las mujeres que reciben monoterapia estrogénica.

Ictus isquémico

Las terapias combinadas estrógeno-progestágeno y los estrógenos en monoterapia se asocian con un incremento del riesgo de ictus isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no varía con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como que el riesgo basal depende en gran parte de la edad, el riesgo global de ictus de las mujeres que reciben THM aumenta con la edad.

Alteraciones visuales

En mujeres que reciben estrógenos se han notificado casos de trombosis vascular retiniana. Si en la exploración se observa una pérdida repentina parcial o total de la visión, proptosis, diplopia o migraña de inicio súbito, se suspenderá la medicación. Si la exploración revela la presencia de papiledema o de lesiones vasculares retinianas, la terapia estrogénica se suspenderá de forma permanente.

Otras patologías

Los estrógenos incrementan la concentración de globulina transportadora de tiroxina (TBG), lo que produce un incremento de la hormona tiroidea total circulante, que se determina a partir del yodo unido a proteínas (PBI), la concentración de T4 (por el método de columna o por radioinmunoensayo) o la concentración de T3 (por radioinmunoensayo).

La captación por resina de la T3 está disminuida, lo que refleja una elevación de la TBG. Las concentraciones de T4 libre y de T3 libre no están alteradas. Pueden observarse elevaciones de otras proteínas transportadoras séricas, p. ej., la globulina transportadora de corticoides (CBG) o la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que produce incrementos de los corticoesteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas no se alteran y las concentraciones de otras proteínas plasmáticas (angiotensinógeno/sustrato de la renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina) pueden aumentar.

El uso de THM no mejora la función cognitiva. Existe cierta evidencia de un probable aumento del riesgo de demencia en mujeres que inician THM combinada o con estrógenos en monoterapia continuada después de los 65 años de edad.



INFORMACIÓN DEL PRODUCTO⁹

Descripción

Lenzetto[®] es un dosificador de una solución para pulverización transdérmica de estradiol para la terapia hormonal de la menopausia.

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).

Indicación terapéutica

Lenzetto[®] está indicado como THM secuencial para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (mujeres con útero intacto o histerectomizadas una vez transcurridos como mínimo 6 meses desde la última menstruación o menopausia quirúrgica). La experiencia terapéutica en mujeres mayores de 65 años es limitada.

Administración

Aplicación

Lenzetto[®] se administra una vez al día como tratamiento secuencial continuado.

- La dosis inicial es de una pulverización una vez al día sobre la piel sana y seca del antebrazo. La dosis se puede incrementar hasta tres pulverizaciones diarias en el antebrazo, según la respuesta clínica.
- Los incrementos de dosis se basarán en la intensidad de los síntomas menopáusicos, y solo se realizarán una vez transcurridas al menos cuatro semanas de tratamiento continuado con Lenzetto[®].
- La dosis máxima es de tres pulverizaciones diarias (4,59 mg/día) en el antebrazo. Los incrementos de dosis se deben discutir con el médico.
- Para el tratamiento inicial y de continuación de los síntomas posmenopáusicos se usará la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible.
- Si después de un incremento de dosis la intensidad de los síntomas menopáusicos no disminuye, la dosis se reducirá hasta la dosis que la paciente recibía anteriormente.

- Si clínicamente está indicado, la paciente se reevaluará periódicamente (p. ej., a intervalos de 3 o 6 meses) para determinar si el tratamiento continúa siendo necesario.

Mujeres con útero intacto

- En las mujeres con útero intacto, Lenzetto[®] se combinará con un progestágeno autorizado para añadir al tratamiento estrogénico con el fin de reducir el riesgo de cáncer endometrial. El estrógeno se administra de forma continuada y el progestágeno se añade durante al menos de 12 a 14 días de cada ciclo de 28 días, de forma secuencial.
- A las pacientes que no hayan sido tratadas previamente se las asesorará sobre cómo deben iniciar el tratamiento.
- Durante el periodo en el que el estrógeno se combina con el progestágeno puede aparecer una hemorragia por privación. Se iniciará un nuevo ciclo de tratamiento de 28 días sin descanso.

Mujeres histerectomizadas

- No se recomienda añadir progestágenos al tratamiento de las mujeres histerectomizadas, excepto en caso de diagnóstico previo de endometriosis.
- Si se olvida una dosis, la paciente debe omitir la dosis olvidada y aplicar la siguiente dosis a la hora habitual. Olvidar una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado intermenstrual y manchado.

Método de administración

- Para la pulverización, el envase se debe mantener en posición vertical. Antes de usar un aplicador nuevo por primera vez, la bomba se cebará realizando tres pulverizaciones 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. La dosis se dejará secar durante aproximadamente dos minutos. No permita que otras personas toquen la zona de la aplicación durante al menos los 60 minutos siguientes. Las mujeres deberán cubrirse la zona de la aplicación con una prenda de vestir, si existe la posibilidad de que otra persona entre en contacto con el área tratada.

- No permita que los niños entren en contacto con la zona del brazo en la que se ha pulverizado Lenzetto[®]. Si un niño está en contacto con esa área, lávele la piel con agua y jabón lo antes posible.
- No permita que las mascotas le laman o le toquen el brazo en el que se ha pulverizado Lenzetto[®]. Las mascotas pequeñas pueden ser especialmente sensibles al estrógeno que contiene Lenzetto[®]. Si observa que su mascota presenta aumento de las mamas/pezón y/o hinchazón vulvar, o cualquier otro signo de enfermedad, póngase en contacto con un veterinario.
- Los estudios sugieren que la absorción de estradiol es comparable cuando Lenzetto[®] se aplica en la piel del muslo, pero es más baja si se aplica en la piel del abdomen. Las pacientes que tengan dificultades para aplicarse la dosis prescrita en distintas áreas del mismo antebrazo, también pueden aplicarse Lenzetto[®] en áreas del otro antebrazo o de la parte interna del muslo.

Poblaciones especiales

Mujeres de edad avanzada

La experiencia del tratamiento con Lenzetto[®] en mujeres mayores de 65 años es limitada.

Mujeres con insuficiencia renal o disfunción cardíaca

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos. Por consiguiente, se controlará estrechamente a las pacientes con insuficiencia renal o disfunción cardíaca.

Mujeres con hipertrigliceridemia

Durante el tratamiento con estrógenos o terapia hormonal de la menopausia se debería hacer un seguimiento estrecho de las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, debido a que en pacientes con hipertrigliceridemia que recibían tratamiento estrogénico se

han notificado casos excepcionales de incremento considerable de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos que ha resultado en pancreatitis.

Mujeres con sobrepeso y obesidad

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 ninguna indicación específica para el uso de Lenzetto[®] en niños.

Contraindicaciones

Lenzetto[®] está contraindicado en mujeres con:

- 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)
- Trastorno trombofílico conocido (p. ej., déficit de proteína C, proteína S o antitrombina)
- Enfermedad tromboembólica activa o reciente (p. ej., angina, infarto de miocardio)
- Hepatopatía aguda o antecedentes de hepatopatía sin normalización de las pruebas de función hepática
- Porfiria
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias especiales y precauciones de uso

La THM para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos solo se iniciará si los síntomas afectan negativamente a la calidad de vida de la paciente. En todos los casos, se realizará una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios, al menos anualmente, y la THM solo proseguirá si los beneficios son superiores a los riesgos. Existe una evidencia limitada de los riesgos asociados con la THM en el tratamiento de la menopausia prematura. Sin embargo, el riesgo absoluto es bajo en mujeres jóvenes, y el cociente beneficio/riesgo puede ser más favorable en mujeres jóvenes que en mujeres de edad más avanzada.

Exploración/seguimiento médico

Antes de iniciar o reinstaurar una THM se deberá realizar la historia clínica personal y familiar completa y se realizará una exploración física (que incluirá pelvis y mamas) guiada por la historia clínica y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Se recomienda realizar controles periódicos durante el tratamiento, adaptando su frecuencia y naturaleza a las particularidades de cada mujer. Se debe advertir a las mujeres que comuniquen a su médico o enfermera posibles cambios observados en las mamas. Las exploraciones complementarias, que incluirán los estudios de imagen pertinentes (p. ej., mamografía), se realizarán de acuerdo a las prácticas aceptadas para la detección precoz y se modificarán según las necesidades clínicas de cada paciente.

Condiciones que requirieren supervisión

Se supervisará estrechamente a las pacientes que presenten o hayan presentado con anterioridad alguna de las siguientes condiciones, y/o se hayan agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal previo. Se debe tener en cuenta que estas condiciones pueden recidivar o agravarse durante el tratamiento con Lenzetto[®], especialmente:

- Leiomioma (miomas uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de patologías tromboembólicas
- Factores de riesgo de tumor dependiente de estrógenos (p. ej., factor hereditario en el cáncer de mama en un familiar de primer grado)
- Hipertensión

- Trastornos hepáticos (p. ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin complicaciones vasculares
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (intensa)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis

Razones para la suspensión inmediata de la terapia

El tratamiento se suspenderá si se descubre alguna contraindicación o en caso de que la paciente presente:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Cefalea de tipo migrañoso de nueva aparición
- Embarazo

Los productos que contienen alcohol son inf amables

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

Aplicación de protectores solares

Si el protector solar se aplica aproximadamente una hora después de la aplicación de Lenzetto[®], la absorción del estradiol puede verse reducida en un 10 %. No se han observado efectos sobre la absorción cuando el protector solar se aplica aproximadamente una hora antes de la aplicación de Lenzetto[®].

Temperatura cutánea elevada

Se ha demostrado que el aumento de la temperatura ambiental modifica la absorción de Lenzetto[®] en aproximadamente un 10 %. No se prevé que este efecto sea clínicamente relevante para la administración diaria de Lenzetto[®], pero el producto se usará con precaución cuando la temperatura sea extrema, p. ej., si hay una exposición prolongada al sol, o se utiliza una sauna.

Población pediátrica

Durante la farmacovigilancia poscomercialización se ha informado de casos de botón mamario incipiente y masas mamarias en niñas prepúberes, y de casos de pubertad precoz, ginecomastia y masas mamarias en niños prepúberes tras su exposición secundaria accidental a Lenzetto[®]. La mayoría de estas afecciones se resolvieron al suprimir la exposición a Lenzetto[®].

La posibilidad de exposición secundaria accidental a Lenzetto[®] se comunicará a un médico. El médico identificará la causa del desarrollo sexual anormal del niño. Si se determina que el desarrollo mamario o los cambios mamarios imprevistos son el resultado de una exposición accidental a Lenzetto[®], el médico asesorará a la mujer sobre cómo usar y manipular adecuadamente Lenzetto[®] cuando hay niños alrededor. La mujer deberá cubrirse el área expuesta a Lenzetto[®] con una prenda de vestir si otra persona (especialmente un niño) puede entrar en contacto con el área tratada. Si no es posible cumplir las condiciones para un uso seguro de Lenzetto[®], se considerará la posibilidad de suspender la administración.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Interacciones medicamentosas

El uso concomitante de sustancias que inducen enzimas metabolizadoras de fármacos, en particular enzimas del citocromo P450, como anticonvulsivantes (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, nevirapina, efavirenz) puede incrementar el metabolismo de los estrógenos.

Ritonavir y nelfinavir, a pesar de ser inhibidores potentes de las enzimas del citocromo P450, exhiben propiedades inductoras cuando se emplean concomitantemente con hormonas esteroideas. Las preparaciones de plantas medicinales tradicionales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos (y de los progestágenos).

La administración de Lenzetto[®] por vía transdérmica evita el efecto del metabolismo hepático de primer paso que se produce con la administración oral. Por consiguiente, el efecto de los inductores sobre la THM con estrógenos (y progestágenos) puede ser menor cuando la terapia hormonal se administra por vía transdérmica que cuando se administra por vía oral.

Desde un punto de vista clínico, el incremento del metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede producir una disminución de la eficacia y cambios en el perfil del sangrado uterino.

No se han llevado a cabo estudios de interacción con Lenzetto[®].

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Lenzetto[®] no está indicado durante el embarazo. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Lenzetto[®], el tratamiento se suspenderá inmediatamente.

Muchos de los estudios epidemiológicos de exposición fetal inadvertida a estrógenos realizados hasta la fecha no han indicado efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Lactancia

Lenzetto[®] no está indicado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios del efecto de Lenzetto[®] sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Efectos adversos

Resumen del perfil de seguridad

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. Las reacciones adversas más frecuentes con Lenzetto[®] fueron sensibilidad y dolor mamario (5,7 % de las pacientes) y cefalea (2,4 % de las pacientes). El 1,8% y el 1,1% de las pacientes notificaron metrorragia y náuseas, respectivamente, que también son efectos adversos conocidos de la terapia estrogénica. En la incidencia de estas reacciones adversas no se observó una clara relación dosis-respuesta.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas notificadas con una frecuencia <10 % en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo de 12 semanas en el que participaron 454 mujeres.

Durante la farmacovigilancia poscomercialización se han notificado trastornos de la piel y el tejido subcutáneo, como alopecia, cloasma y cambios en la coloración cutánea.

Descripción de una selección de reacciones adversas

Cáncer de mama

- En mujeres que han recibido terapia de combinación estrógeno-progestágeno durante más de cinco años se ha comunicado un riesgo de cáncer de mama de hasta dos veces mayor.
- En todos los casos, el incremento del riesgo es sustancialmente inferior en las usuarias de estrógenos en monoterapia que en las usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso del fármaco.
- En la Tabla 2 y la Tabla 3 se presentan los resultados del mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y del mayor estudio epidemiológico (MWS).

Tabla 1: Reacciones adversas con Lenzetto[®] por categoría de órgano o sistema

| Categoría de órgano o sistema (MedDRA 18.0) | Frecuentes (≥1/100 a <1/10) | Infrecuentes (≥1/1000 a <1/100) | Raras (≥1/10.000 a <1/1000) |
|---|---|--|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | - | Reacción de hipersensibilidad | - |
| Trastornos psiquiátricos | - | Ánimo deprimido, insomnio | Ansiedad, disminución de la libido, aumento de la libido |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Mareo, vértigo | Migraña |
| Trastornos oculares | - | Alteraciones visuales | Intolerancia a las lentes de contacto |
| Trastornos cardíacos | - | Palpitaciones | - |
| Trastornos vasculares | - | Hipertensión | - |
| Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal, náuseas | Diarrea, dispepsia | Flatulencia, vómito |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción, prurito | Eritema nudoso, urticaria, Irritación cutánea | Hirsutismo, acné |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | - | Mialgia | Espasmos musculares |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Sangrado uterino/vaginal, incluido el manchado, metrorragia | Dolor mamario, sensibilidad mamaria, cambio de coloración mamaria, Secreción mamaria, pólipos cervicales, hiperplasia endometrial, quiste ovárico, Infecciones vaginales | Dismenorrea, síndrome de tipo premenstrual, aumento del tamaño mamario |
| Exploraciones complementarias | Aumento de peso Pérdida de peso | Aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de colesterol sérico | - |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | - | Edema, dolor axilar | Fatiga |

Tabla 2: Estudio WHI en EE. UU. – Riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de uso

| Rango de edad (años) | Incidencia en 1000 mujeres del grupo placebo en 5 años | Riesgo Relativo (IC 95 %) | Casos adicionales por 1000 usuarias de THM en 5 años (IC 95 %) |
|---|--|---------------------------|--|
| EEC estrógenos en monoterapia | | | |
| 50–79 | 21 | 0,8 (0,7–1,0) | -4 (-6–0)* |
| EEC + AMP estrógeno + progestágeno[‡] | | | |
| 50–79 | 14 | 1,2 (1,0–1,5) | +4 (0–9) |

EEC = estrógenos equinos conjugados; IC = intervalo de confianza; THM = terapia hormonal sustitutiva; AMP = acetato de medroxiprogesterona

*Estudio WHI en mujeres histerectomizadas, que no mostró incremento del riesgo de cáncer de mama.

[‡]Al restringir el análisis a las mujeres que no habían recibido THM antes del estudio, el riesgo aparente no aumentó durante los 5 primeros años de tratamiento, pero después de 5 años el riesgo fue superior al de las no usuarias.

Tabla 3: Estudio Million Women – Riesgo adicional de cáncer de mama estimado tras 5 años de uso

| Rango de edad (años) | Incidencia en 1000 mujeres del grupo placebo durante un periodo de 5 años | Riesgo Relativo (IC 95 %)* | Casos adicionales por 1000 usuarias de THM durante un periodo de 5 años (IC 95 %) |
|---|---|----------------------------|---|
| EEC estrógenos en monoterapia | | | |
| 50–65 | 9–12 | 1,2 | 1-2 (0-3) |
| EEC + AMP estrógenos + progestágenos[#] | | | |
| 50–65 | 9-12 | 1,7 | 6 (5-7) |

IC = intervalo de confianza.

*Según las tasas de incidencia basal en los países desarrollados.

[#]Riesgo Relativo total. El Riesgo Relativo no es constante sino que se incrementa al aumentar la duración del uso.

Nota: Debido a que la incidencia basal de cáncer de mama varía según el país de la UE analizado, el número de casos adicionales de cáncer de mama también variará proporcionalmente.

Cáncer endometrial

Mujeres posmenopáusicas con útero intacto

El riesgo de cáncer endometrial de las mujeres con útero intacto que no reciben THM es de 5 por cada 1000 mujeres. El uso de THM con estrógenos en monoterapia no está recomendado en mujeres con útero intacto, debido a que incrementa el riesgo de desarrollar cáncer endometrial.

En estudios epidemiológicos se ha observado que el riesgo de diagnóstico de cáncer endometrial aumenta entre 5 y 55 casos extra por cada 1000 mujeres de 50 a 65 años de edad, dependiendo de la duración del uso de estrógenos en monoterapia y de la dosis de estrógeno. La adición de un progestágeno a la monoterapia estrogénica durante al menos 12 días de cada ciclo puede prevenir este aumento del riesgo. En el estudio MWS, el riesgo de cáncer endometrial no aumentó con el uso de THM combinada (secuencial o continua) durante 5 años (RR de 1,0 [0,8–1,2]).

Cáncer de ovario

La THM con estrógenos en monoterapia o con combinación estrógeno-progestágeno se ha asociado con un ligero incremento del riesgo de cáncer de ovario. En el estudio MWS, se observó un caso extra de cáncer de ovario por cada 2500 mujeres que habían recibido THM durante 5 años.

Tromboembolismo venoso

La THM se asocia con un riesgo relativo de TEV 1,3–3 veces más alto, es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de un TEV es más probable durante el primer año de uso de la THM. En la Tabla 4 se muestran los resultados de los estudios WHI.

Enfermedad coronaria

El riesgo de enfermedad coronaria es ligeramente superior en las mujeres mayores de 60 años que reciben THM combinada estrógeno-progestágeno.

Ictus isquémico

Las terapias con estrógenos solos o combinados con progestágenos se asocian con un riesgo relativo de ictus isquémico 1,5 veces mayor. El riesgo de ictus hemorrágico no se incrementa durante la THM. Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del tratamiento, pero como el riesgo basal de ictus depende en gran parte de la edad, el riesgo global de las mujeres que reciben THM aumenta con la edad. En la Tabla 5 se muestran los datos de los estudios WHI relativos al riesgo de ictus isquémico.

Con el tratamiento con estrógenos y/o progestágenos se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales: angioedema, reacción anafilactoide/anafiláctica, intolerancia a la glucosa, depresión mental, alteraciones del humor, irritabilidad, exacerbación de la corea, exacerbación de la epilepsia, demencia, exacerbación del asma, ictericia colestática, mayor incidencia de patologías de la vesícula biliar, pancreatitis, crecimiento de hemangiomas hepáticos, cloasma o melasma, que pueden persistir tras la suspensión del fármaco; eritema multiforme, erupción hemorrágica, alopecia, artralgias, galactorrea, cambios fibroquísticos en las mamas, aumento de tamaño de leiomiomas uterinos, cambios en la cantidad de secreción cervical, cambios en un ectropión cervical, candidiasis vaginal e hipocalcemia (patología preexistente).

Notificación de las sospechas de reacción adversa

La notificación de las sospechas de reacción adversa después de la autorización de Lenzetto[®] es importante, ya que permite realizar una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del producto. Se invita a los profesionales sanitarios que comuniquen las sospechas de reacción adversa a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Tabla 4: Estudio WHI – Riesgo adicional de TEV a lo largo de un periodo de uso de 5 años

| Rango de edad (años) | Incidencia en 1000 mujeres del grupo placebo durante un periodo de 5 años | Riesgo Relativo (IC 95 %) | Casos adicionales por 1000 usuarias de THM durante un periodo de 5 años (IC 95 %) |
|---|---|---------------------------|---|
| EEC estrógeno en monoterapia | | | |
| 50-79 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| EEC + AMP estrógeno + progestágeno[‡] | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13) |

IC = intervalo de confianza.
[‡]Estudio en mujeres histerectomizadas

Tabla 5: Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico a lo largo de un periodo de uso de 5 años

| Rango de edad (años) | Incidencia por 1000 mujeres del grupo placebo durante un periodo de 5 años | Riesgo Relativo (IC 95 %) | Casos adicionales por 1000 usuarias de THM durante un periodo de 5 años (IC 95 %) |
|----------------------|--|---------------------------|---|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1-5) |

IC = intervalo de confianza.
^{*}No se diferenció entre ictus isquémico y hemorrágico

Sobredosis

No se han notificado efectos debidos a la ingestión aguda de grandes dosis de productos que contienen estrógenos. La sobredosis de estrógenos puede producir náuseas y vómitos, sensibilidad mamaria, mareo, dolor abdominal, somnolencia/fatiga y sangrado por privación. El tratamiento de la sobredosis consiste en la suspensión de Lenzetto[®] y la instauración de un tratamiento sintomático adecuado.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Lenzetto[®] ofrece una terapia de sustitución de estrógenos mediante la liberación de estradiol, la hormona estrogénica principal secretada en los ovarios.

El principio activo, el 17-β-estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos que ocurre en las mujeres menopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia.

Debido a que los estrógenos favorecen el crecimiento del endometrio, su administración sin oposición incrementa el riesgo de hiperplasia y cáncer endometriales. En mujeres no histerectomizadas, la adición de un progestágeno reduce notablemente el riesgo de hiperplasia endometrial inducida por los estrógenos.

Farmacocinética

Absorción

Cuando Lenzetto[®] se aplica en la piel, el tiempo de secado medio es de 90 segundos (mediana de 67 segundos).

En un estudio de dosis múltiples, se trató a mujeres posmenopáusicas con una, dos o tres pulverizaciones de 90 µl de Lenzetto[®] en la parte interna del antebrazo durante 14 días. Las concentraciones séricas de estradiol alcanzaron el estado de equilibrio

estacionario tras 7–8 días de aplicación de Lenzetto[®]. Después de la administración matinal, las concentraciones séricas fueron relativamente estables y permanecieron dentro del intervalo terapéutico durante todo el periodo de 24 horas posteriores a la administración, con concentraciones máximas entre las 2 y las 6 de la mañana.

En un estudio clínico, se trató a mujeres posmenopáusicas con una, dos o tres pulverizaciones de 90 µl de Lenzetto[®] en la parte interna del antebrazo durante 12 semanas, y se determinaron las concentraciones séricas de estradiol en las semanas 4, 8 y 12. La exposición a estradiol aumentó con los incrementos de dosis, pero su incremento fue ligeramente inferior al proporcional a la dosis.

En el estudio clínico también se analizaron los parámetros farmacocinéticos del estradiol y de la estrona con una, dos o tres pulverizaciones de 90 µl de Lenzetto[®], que se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos en el día 14 (no ajustados a los valores basales)

| Parámetro FC | 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 _{med} | 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 _{med} | 35,5 | 48,7 | 54,8 |

C_{max} = concentración plasmática máxima; C_{min} = concentración plasmática mínima; C_{med} = concentración plasmática media; FC = farmacocinético

*Todos los valores se expresan mediante las medias geométricas

En un segundo estudio se evaluaron las concentraciones séricas de estradiol en 20 mujeres posmenopáusicas tratadas durante 18 días con tres pulverizaciones de 90 µl de Lenzetto[®] en la parte interna del antebrazo. En este estudio, la aplicación de un protector solar una hora antes de la aplicación de Lenzetto[®] no causó diferencias significativas en la absorción de estradiol. Cuando el protector solar se aplicó una hora después de la aplicación de Lenzetto[®], la absorción de estradiol disminuyó en aproximadamente un 10 %.

Los estudios sugieren que la absorción de estradiol es comparable cuando Lenzetto[®] se aplica en la piel del muslo, pero que es menor cuando el producto se aplica en la piel del abdomen.

Transferencia de estradiol durante la administración de Lenzetto[®]

En un ensayo clínico en el que se trató a 20 mujeres posmenopáusicas con tres pulverizaciones de estradiol transdérmico de 90 µl (1,53 mg/pulverización) en la parte interna del antebrazo una vez al día, se evaluó en riesgo de transferencia sujetando el antebrazo de la mujer a la parte interna del antebrazo de un varón durante 5 minutos una hora después del tratamiento. Durante el estudio clínico, la transferencia de estradiol no fue significativa. No se dispone de información relativa al grado de transferencia durante la primera hora.

Temperatura elevada de la piel

En un estudio de biodisponibilidad similar se evaluó el efecto del aumento de la temperatura ambiental en 24 mujeres posmenopáusicas sanas que recibieron dos pulverizaciones en el antebrazo. En este estudio el aumento de la temperatura 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

En un estudio de biodisponibilidad comparativa de dosis únicas para evaluar la influencia de la obesidad sobre la absorción, se determinaron la tasa y grado de la absorción de estradiol en mujeres obesas y normopeso, tras la aplicación de dos pulverizaciones de 90 µl de estradiol (1,53 mg/pulverización) en el antebrazo en condiciones normales de temperatura. El grado y la tasa de absorción de estradiol no conjugado y estrona no

conjugada fueron de aproximadamente un 33–38 % y un 15–17 % más bajas en las mujeres obesas en comparación con las no obesas, aunque la mediana de absorción máxima se observó 12-14 horas antes en las mujeres obesas. Las concentraciones de estrona total corregidas de acuerdo al valor basal, el grado y la tasa de absorción fueron aproximadamente un 7 % más baja y aproximadamente un 22 % más alta, respectivamente, en mujeres posmenopáusicas obesas en comparación con no obesas. El T_{max} de la estrona total indicó un retraso de aproximadamente 6 horas en las mujeres posmenopáusicas obesas.

Distribución

Una elevada proporción de los estrógenos circulantes se encuentran unidos a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina.

Biotransformación

El estradiol se convierte en estrona de forma reversible, y ambos se pueden convertir en estriol, el metabolito urinario principal. Los estrógenos también experimentan a la recirculación enterohepática por vía de su conjugación con sulfatos y glucurónidos a nivel hepático, secreción biliar de conjugados en el intestino e hidrólisis y reabsorción intestinal. En las mujeres posmenopáusicas, una proporción considerable de los estrógenos circulantes se encuentran en forma de conjugados sulfato, en particular sulfato de estrona, que sirve de reservorio circulante para la formación de más estrógenos activos.

Excreción

El estradiol, la estrona y el estriol se excretan en orina junto con conjugados glucurónidos y sulfatos. Una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario, las concentraciones séricas de estradiol, estrona y sulfato de estrona retornaron a los valores basales más de una semana después de la suspensión del tratamiento.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de estudios convencionales de toxicidad general no revelaron riesgos adicionales, aparte de los que se reflejan en la ficha técnica del producto. En algunas

especies animales, la administración continuada de estrógenos naturales y sintéticos a largo plazo incrementa la frecuencia de carcinomas de mama, útero, cuello uterino, vagina, testículo e hígado.

En estudios realizados con estradiol o valerato de estradiol en animales se han observado efectos letales para el embrión, incluso con dosis relativamente bajas, incluyendo malformaciones urogenitales y feminización de fetos varones.

La formulación de Lenzetto[®] incluye el excipiente octisalato como potenciador de la penetración cutánea. El empleo del octisalato en productos dermatológicos comerciales ha sido generalizado desde hace muchos años. A pesar de la escasez de estudios toxicológicos formales, es improbable que el octisalato cause algún riesgo especial al ser humano, ya que se ha observado que tanto la toxicidad crónica oral y dérmica, y la toxicidad aguda oral, fueron bajas después de su administración por una u otra vía. Los resultados de las pruebas de fototoxicidad y de alergia por fotocontacto en varones fueron negativos. Asimismo, los resultados de las pruebas de mutagenicidad, clastogenicidad, fotomutagenicidad y fotoclastogenicidad utilizando cultivos bacterianos y tisulares también fueron negativos.

De acuerdo a los datos de actividad hormonal y a los estudios de genotoxicidad realizados, y considerando la limitada penetración cutánea del octisalato, la dosis relativamente baja de octisalato que contiene el producto (8,5 %) y la ausencia de efectos notificados con su uso generalizado en protectores solares y productos cosméticos, es improbable que el octisalato tenga efectos sobre la reproducción humana o acciones carcinogénicas. Estudios de evaluación del riesgo ambiental han demostrado que el principio activo, el hemihidrato de estradiol, puede suponer un riesgo para los medios acuáticos, en particular para los peces.

Particularidades farmacéuticas

Lista de excipientes

- Octisalato
- Etanol 96 %

Incompatibilidades

- No procede

Periodo de validez

- 3 años
- Usar en los 56 días siguientes al primer uso

Precauciones especiales de conservación

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

Naturaleza y contenido del envase

La solución se presenta en viales de vidrio con una bomba dosificadora. Cada unidad está revestida de una cubierta de plástico con apertura en forma de campana cónica que controla la distancia, el ángulo y el área de aplicación de la pulverización.

Cada envase contiene un frasco de solución de pulverización transdérmica de 8,1 ml y está diseñado para administrar 56 pulverizaciones después de cebarlo.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debido a que los envases vacíos pueden contener residuos del fármaco, estos no se desecharán con los residuos domésticos. Los envases vacíos se devolverán a la farmacia para su destrucción.

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente.



ESTUDIOS CLÍNICOS DE LENZETTO®

Tabla resumen de los estudios clínicos

Tabla 7: Resumen de los estudios clínicos de Lenzetto®

| Estudio | Diseño | N | Resultados |
|---|--|-----|---|
| Morton <i>et al.</i> , 2009 ¹⁰ | Unicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos | 72 | <ul style="list-style-type: none"> Estradiol administrado a concentraciones terapéuticas Bajas concentraciones del metabolito principal, la estrona |
| Schumacher <i>et al.</i> , 2009 ¹¹ | Unicéntrico y abierto | 20 | <ul style="list-style-type: none"> No afectado por la aplicación previa de un protector solar No transferido fácilmente por contacto de piel a piel |
| Buster <i>et al.</i> , 2008 ¹² | Fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo | 454 | <ul style="list-style-type: none"> Reducción de la frecuencia y la intensidad de los síntomas vasomotores Reacciones adversas similares a las observadas con otros productos para THM |

n = número de pacientes

Estudio de la farmacocinética del estradiol aplicado mediante pulverización transdérmica, en mujeres posmenopáusicas sanas¹⁰

Este estudio se llevó a cabo para evaluar la farmacocinética de estradiol en estado de equilibrio estacionario tras su aplicación mediante pulverización transdérmica a 72 mujeres posmenopáusicas sanas.

Diseño del estudio y tratamiento

El estudio fue unicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos. Un total de 72 mujeres posmenopáusicas sanas fueron asignadas aleatoriamente y en paralelo para recibir una, dos o tres dosis pulverizadas (24 participantes/nivel de dosis) mediante un dosificador de una solución para pulverización transdérmica de estradiol al 1,7 % (w/v) (1,53 mg/pulverización) una vez al día durante 14 días.

El área de aplicación fue la parte interna del antebrazo, y las participantes se aplicaron las pulverizaciones a la misma hora cada día. En los casos que precisaron múltiples dosis, estas se aplicaron en la parte interna del antebrazo pero sin solapamiento.

Población de estudio

Todos los sujetos del estudio eran mujeres posmenopáusicas sanas y no fumadoras, de 40-64 años, con una concentración sérica de estradiol <25 pg/ml y un IMC de 19-32 kg/m². Durante la selección no presentaban ningún hallazgo anormal y antes del estudio no habían recibido productos hormonales durante un periodo suficiente (dependiendo de la vía de administración).

Se excluyó del estudio a las mujeres que presentaban contraindicaciones para la terapia estrogénica, alergias cutáneas, antecedentes de abuso de drogas o que recibían inductores de las enzimas hepáticas.

Evaluaciones y criterios de valoración del estudio

El objetivo principal fue evaluar la farmacocinética en estado de equilibrio estacionario del estradiol, la estrona y el sulfato de estrona tras la aplicación de estradiol en forma de pulverización transdérmica. También se evaluó la seguridad.

Tabla 8: Resumen de características basales

| Característica | 1 pulverización (n = 24) | 2 pulverizaciones (n = 24) | 3 pulverizaciones (n = 24) | Total (n = 72) |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Edad media, años (DE) | 55,8 (4,86) | 53,9 (4,92) | 56,0 (5,81) | 55,2 (5,23) |
| IMC medio (kg/m ²) (DE) | 26,5 (2,84) | 26,4 (2,43) | 26,3 (2,80) | 26,4 (2,66) |
| Raza, n (%) | | | | |
| Hispana | 22 (91,7) | 20 (83,3) | 23 (95,8) | 65 (90,3) |
| Blanca | 1 (4,2) | 3 (12,5) | 0 (0,0) | 4 (5,6) |
| Negra | 1 (4,2) | 1 (4,2) | 1 (4,2) | 3 (4,2) |

IMC = índice de masa corporal; DE = desviación estándar

Resultados del estudio

Demografía en situación basal

En el estudio se aleatorizó a un total de 72 mujeres, y las características demográficas y basales de los grupos de estudio estuvieron bien equilibradas (Tabla 8).

Farmacocinética de estradiol en estado de equilibrio estacionario

Las concentraciones séricas medias de estradiol de las participantes que recibieron dos y tres pulverizaciones diarias de 90- μ l fueron de 18,1 y 19,6 pg/ml, respectivamente; ambas concentraciones son superiores a la concentración mínima eficaz. Con una, dos o tres pulverizaciones, el estado de equilibrio estacionario se alcanzó al cabo de 7–8 días (Tabla 9).

Las concentraciones séricas de estradiol parecieron aumentar con el incremento del número de pulverizaciones a lo largo del estudio. Sin embargo, en el grupo de pacientes que recibían 2 pulverizaciones se observó un aumento marcado e inexplicable de la concentración media anterior a la dosis justo antes de recibir la última dosis (Figura 1).

Farmacocinética de la estrona

Las concentraciones séricas medias basales de estrona se situaron en un intervalo de 14,9 a 17,1 pg/ml. Con el tratamiento, las concentraciones de estrona en estado de equilibrio estacionario generalmente fueron bajas, de 60–63 pg/ml (Figura 2).

Farmacocinética del sulfato de estrona

Las concentraciones medias basales de sulfato de estrona se situaron en un intervalo de 157 a 296 pg/ml y continuaron siendo bajas a lo largo de todo el periodo de estudio. El patrón de exposición y metabolismo fue similar al del estradiol (Figura 3).

Otros criterios de valoración

En este estudio, 3 de las 72 mujeres que usaron la solución para pulverización transdérmica de estradiol comunicaron ≥ 1 acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento. Todos los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron de intensidad leve o moderada, y no se notificó ningún acontecimiento adverso grave ni muerte.

Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos después de la administración del día 14

| Parámetro | Estradiol | | | Estrona | | | Sulfato de estrona | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | 1 pulv. (n=24) | 2 pulv. (n=23) | 3 pulv. (n=24) | 1 pulv. (n=24) | 2 pulv. (n=23) | 3 pulv. (n=24) | 1 pulv. (n=24) | 2 pulv. (n=23) | 3 pulv. (n=24) |
| AUC ₀₋₂₄ ^a , pg.h/ml (%) | 471 (49) | 736 (43) | 742 (30) | 886 (29) | 1208 (26) | 1367 (30) | 16501 (58) | 26515 (45) | 27971 (45) |
| C _{max} ^a , pg/ml (%) | 36,4 (62) | 57,4 (94) | 54,1 (50) | 49,6 (34) | 60,2 (25) | 71,4 (37) | 1100 (76) | 1543 (47) | 1657 (43) |
| T _{max} ^a , h ^b | 20 (0-24) | 18 (0-24) | 20 (0-24) | 17 (0-24) | 10 (0-24) | 10 (0-24) | 9 (0-24) | 8 (0-24) | 10 (0-24) |
| C _{min} ^a , pg/ml (%) | 11,3 (52) | 18,1 (51) | 19,6 (27) | 30,3 (31) | 41,0 (29) | 46,5 (32) | 486 (58) | 701 (54) | 781 (47) |
| C _{med} ^a , pg/ml (%) | 19,6 (49) | 30,7 (43) | 30,9 (30) | 36,9 (29) | 50,3 (26) | 57,0 (30) | 688 (58) | 1105 (45) | 1166 (45) |

^aMedia (CV%); ^bMediana (valor mínimo-máximo)

AUC₍₀₋₂₄₎ = área bajo la curva de concentración sérica-tiempo de 0 a 24 horas; C_{med} = concentración media; C_{max} = concentración máxima; T_{max} = mediana de tiempo hasta la concentración máxima (valor mínimo-máximo)



Figura 1: Concentración media de estradiol (\pm error estándar) antes de la dosis (Días 0–14)

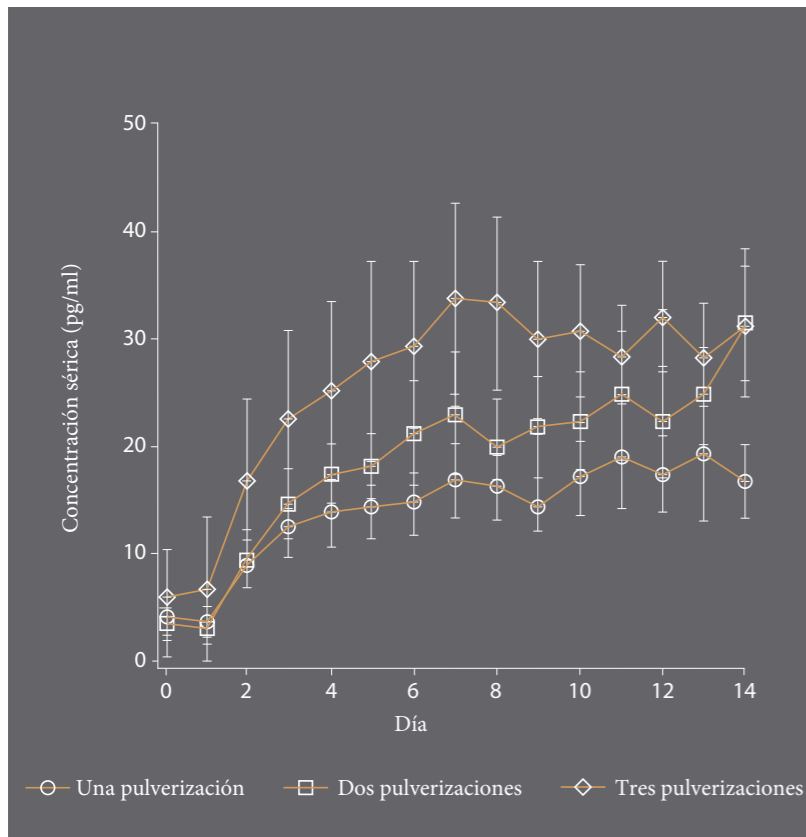


Figura 2: Concentraciones medias de estrona (\pm error estándar) antes de la dosis (Días 0–14)

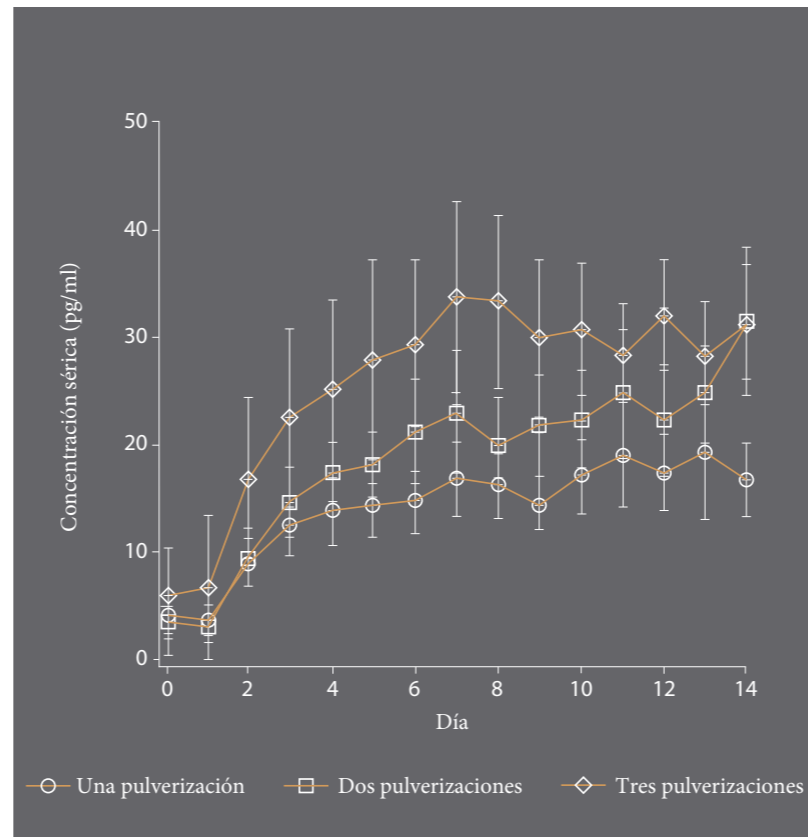
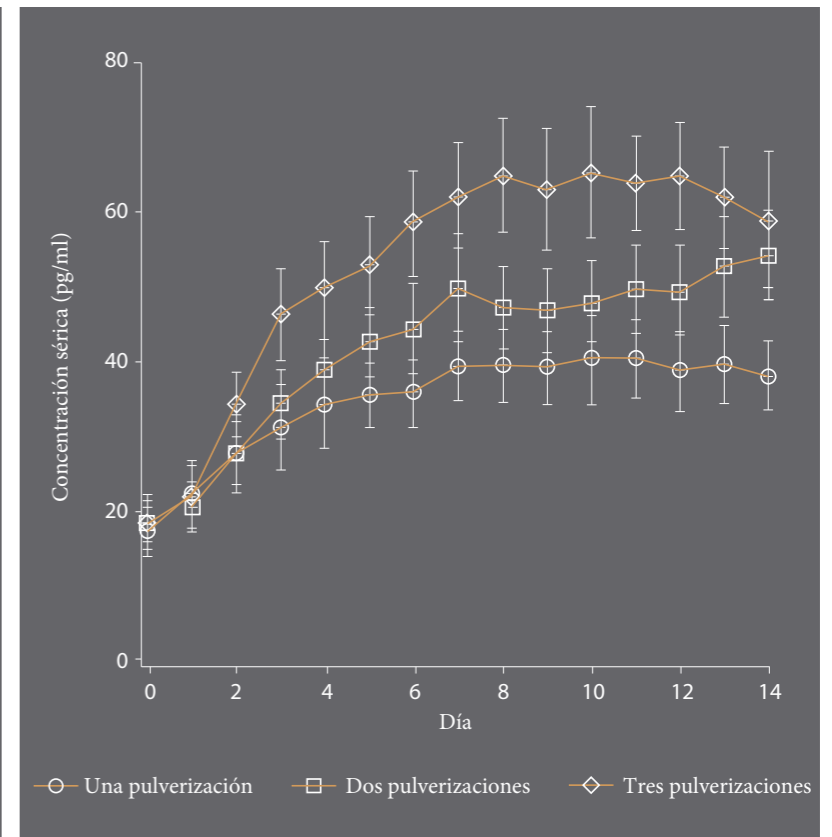


Figura 3: Concentraciones medias de sulfato de estrona (\pm error estándar) antes de la dosis (Días 0–14)



Resumen del estudio

- La exposición a estradiol y a sus metabolitos principales, estrona y sulfato de estrona, aumentó con la dosis de los días 1 a 14.
- Con las pulverizaciones transdérmicas de estradiol se alcanzaron concentraciones terapéuticas de estradiol. Las concentraciones séricas máximas se observaron 18-20 horas después de la dosis.
- Se observaron bajas concentraciones séricas de estrona y de sulfato de estrona.
- Los cocientes estrona/estradiol fueron comparables a los observados en mujeres premenopáusicas.

Efectos del contacto de piel a piel, del lavado del área de la aplicación y del uso de protectores solares en la absorción de estradiol de la solución para pulverización transdérmica¹¹

Este estudio se llevó a cabo para investigar los efectos del contacto de piel a piel sobre la transferencia del estradiol de la solución para pulverización transdérmica y si el lavado del área de la aplicación y el uso de protectores solares afectaban a la farmacocinética.

Diseño del estudio y tratamiento

Fue un estudio unicéntrico y abierto en el que 20 mujeres sanas recibieron una dosis de Lenzetto® (tres pulverizaciones de 90 µl) una vez al día durante 18 días. Tres pulverizaciones de Lenzetto® constituyeron una dosis, y cada dosis contenía 4,59 mg de estradiol. La aplicación se dejó secar durante 30 minutos antes de cubrirla con una prenda de vestir. Las tres pulverizaciones se aplicaron sobre tres áreas no solapadas del antebrazo. Veinte varones sanos participaron en los contactos de piel a piel para el estudio, pero no fueron tratados con el dispositivo pulverizador.

Población de estudio

Todas las pacientes eran mujeres posmenopáusicas sanas no fumadoras, de 40–65 años de edad, con un IMC de 19–30 kg/m² y una concentración sérica de estradiol inferior a 25 pg/ml. Los participantes eran varones sanos no fumadores, de 35–63 años de edad, con un IMC 20–30 kg/m² y una concentración sérica de estradiol inferior a 25 pg/ml. Se excluyó a los varones y mujeres que presentaban alergias cutáneas, contraindicaciones al tratamiento estrogénico, alteraciones clínicas notables, antecedentes de enfermedades importantes que pudieran interferir con la prueba o hacer que esta fuese peligrosa, posibilidad de abuso de drogas o en tratamiento con inductores de las enzimas hepáticas. También se excluyó a las mujeres con antecedentes de sangrado vaginal anormal en los 6 últimos meses o en tratamiento hormonal durante 1–8 semanas antes del inicio del estudio.

Evaluaciones y criterios de valoración del estudio

El criterio de valoración principal fue la concentración sérica de estradiol de los sujetos tras la aplicación del pulverizador transdérmico, el contacto de piel a piel, el lavado de la zona o la aplicación de un protector solar. Otros criterios de valoración incluyeron la monitorización de los acontecimientos adversos.

Resultados del estudio

Demografía en situación basal

Participaron 20 mujeres sanas que fueron tratadas con la solución para pulverización transdérmica y 20 varones sanos participaron en el contacto de piel a piel. Las características basales de los participantes se describen en la Tabla 10.

Tabla 10: Resumen de características basales (FC poblacional)

| Característica | Mujeres (n = 20) | Varones (n = 20)* |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| Edad media, años (DE) | 54,2 (4,0) | 51,6 (7,4) |
| IMC medio, kg/m ² (DE) | 26,6 (2,7) | 26,9 (2,8) |
| Raza, n (%) | | |
| Blanca | 0 | 1 (5,0) |
| Negra | 0 | 1 (5,0) |
| Hispana | 20 (100) | 18 (90,0) |

IMC = índice de masa corporal; FC = farmacocinética; DE = desviación estándar

*Los varones solo participaron en el experimento de transferencia de piel a piel.

Tabla 11: Evaluación del contacto de piel a piel con Lenzetto® (FC poblacional de hombres)

| Parámetro FC | Antes del contacto (n=20) | Después del contacto (n=20) | Razón | IC 90% |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------|-----------|
| Valores no transformados | | | | |
| AUC ₀₋₂₄ , pg.h/ml (%) | 550,9 (23,0) | 572,2 (25,3) | – | – |
| C _{max} , pg/ml (%) | 27,7 (21,1) | 29,6 (26,2) | – | – |
| T _{max} , h | 20 (0–24) | 18 (16–20) | – | – |
| Valores transformados a ln | | | | |
| ln AUC ₍₀₋₂₄₎ | 538,0 | 556,5 | 1,03 | 1,00–1,07 |

AUC₍₀₋₂₄₎ = área bajo la curva de concentración sérica-tiempo de 0 a 24 horas; C_{max} = concentración máxima; IC = intervalo de confianza; FC = farmacocinética; T_{max} = mediana de tiempo hasta la concentración máxima (valor mínimo-máximo); ln: logaritmos naturales

Tabla 12: Evaluación del efecto del lavado con Lenzetto® (FC poblacional de mujeres)

| Parámetro FC | Estradiol control (n=19) | Lavado (n=19) | Razón | IC 90% |
|---|--------------------------|-----------------|-------|-----------|
| Valores no ajustados | | | | |
| AUC ₀₋₂₄ , pg.h/ml (%) | 869,2 (71,08) | 939,8 (82,4) | – | – |
| C _{max} , pg/ml (%) | 62,7 (82,2) | 61,0 (98,3) | – | – |
| T _{max} , h | 18,0 (0,0–24,0) | 17,0 (0,0–22,0) | – | – |
| ln AUC ₍₀₋₂₄₎ | 734,7 | 756,9 | 1,03 | 0,92–1,15 |
| Valores ajustados al valor basal | | | | |
| AUC ₀₋₂₄ , pg.h/ml (%) | 721,4 (74,7) | 793,8 (91,0) | – | – |
| C _{max} , pg/ml (%) | 52,5 (78,2) | 54,6 (109,1) | – | – |
| T _{max} , h | 18,0 (0,0–24,0) | 16,0 (0,0–22,0) | – | – |
| ln AUC ₍₀₋₂₄₎ | 600,7 | 625,3 | 1,04 | 0,92–1,18 |

AUC₍₀₋₂₄₎ = área bajo la curva de concentración sérica-tiempo de 0 a 24 horas; C_{max} = concentración máxima; IC = intervalo de confianza; FC = farmacocinética; T_{max} = mediana de tiempo hasta la concentración máxima (valor mínimo-máximo)

Tabla 13: Evaluación del efecto de los protectores solares con Lenzetto® (FC poblacional de mujeres)

| Parámetro FC | Estradiol control (n=19) | Protector solar 1 h antes (n=19) | Protector solar 1 h después (n=19) |
|---|--------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Valores no ajustados | | | |
| AUC _{0-24h} , pg.h/ml (%) | 869,2 (71,1) | 869,6 (59,8) | 773,8 (62,5) |
| C _{max} , pg/ml (%) | 62,7 (82,2) | 56,3 (64,5) | 55,3 (88,7) |
| T _{max} , h | 18,0 (0,0-24,0) | 18,0 (0,0-24,0) | 21,0 (4,0-24,0) |
| Valores ajustados al valor basal | | | |
| AUC _{0-24h} , pg.h/ml (%) | 721,4 (74,7) | 710,8 (51,8) | 656,2 (67,3) |
| C _{max} , pg/ml (%) | 52,05 (78,2) | 49,1 (66,1) | 49,9 (98,0) |
| T _{max} , h | 18,0 (0,0-24,0) | 18,0 (0,0-24,0) | 20,0 (4,0-24,0) |

AUC₍₀₋₂₄₎ = área bajo la curva de concentración sérica-tiempo de 0 a 24 horas; C_{max} = concentración máxima; IC = intervalo de confianza; FC = farmacocinética; T_{max} = mediana de tiempo hasta la concentración máxima (valor mínimo-máximo)

Transferencia de piel a piel

Los resultados de la transferencia de piel a piel se presentan en la Tabla 11. Tras el contacto de piel a piel no hubo una transferencia significativa.

Evaluación del efecto del lavado

El lavado del área de la aplicación no tuvo ningún efecto significativo en la exposición a estradiol (Tabla 12).

Efecto de la aplicación de un protector solar

La exposición a estradiol fue ligeramente más baja cuando el protector solar se aplicó 1 hora después de la pulverización transdérmica, en comparación con el uso del protector solar 1 hora antes de la aplicación de estradiol (Tabla 13).

Resumen del estudio

- El uso de una solución para pulverización transdérmica de estradiol no causó ninguna transferencia significativa del fármaco a los varones que estuvieron en contacto directo con el área tratada.
- El lavado del área de la aplicación 1 hora después de la administración no tuvo ningún efecto significativo en la absorción sistémica del estradiol.
- La aplicación de un protector solar 1 hora después de la pulverización causó un ligero descenso de la absorción sistémica, en comparación con la absorción sin protector solar.
- Cuando el protector solar se aplicó 1 hora antes de la pulverización no se observaron cambios significativos en la absorción, en mujeres premenopáusicas.

Seguridad y eficacia de una solución para pulverización transdérmica de estradiol en mujeres posmenopáusicas con síntomas vasomotores¹²

Este estudio de fase 3 se llevó a cabo para investigar la seguridad y la eficacia de una solución para pulverización transdérmica de estradiol en 454 mujeres con síntomas vasomotores posmenopáusicos.

Diseño del estudio y tratamiento

Fue un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en el que 454 mujeres fueron aleatorizadas para recibir una, dos o tres pulverizaciones de estradiol (una pulverización de 90 µl contiene 1,53 mg de estradiol) o placebo. El área de aplicación fue la cara interna del antebrazo, con áreas adyacentes pero separadas, si se aplicaban dos o tres pulverizaciones.

Población de estudio

Todas las participantes eran mujeres posmenopáusicas de forma natural o quirúrgica,

mayores de 35 años y con una media de al menos ocho sofocos de moderados a severos al día. Antes del inicio del estudio, todas las participantes tuvieron que pasar por un periodo de lavado adecuado de medicamentos que contuvieran estrógenos. También debían presentar ausencia de displasia o malignidad en la citología, mamografía y exploración mamaria sin sospecha de malignidad y, en caso de útero intacto, biopsias endometriales sin hiperplasia o malignidad. Las mujeres con hipersensibilidad conocida a estrógenos o progestágenos fueron excluidas del estudio, al igual que las mujeres que durante el año anterior habían utilizado implantes, inyectables o píldoras de estos fármacos, o aquellas que presentaban antecedentes (o presencia de) condiciones clínicas en las que el empleo de estos fármacos resultaría peligroso. También se excluyó a las mujeres con dermatitis de contacto a medicamentos u otras sustancias, enfermedad cutánea o sangrado genital anormal.

Evaluaciones y criterios de valoración del estudio

Los criterios de valoración principales de eficacia fueron el cambio medio desde la visita basal en la frecuencia y la intensidad de los sofocos de moderados a severos en las semanas 4 y 12. Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron

el cambio semanal medio desde la visita basal en la frecuencia y la intensidad de los síntomas vasomotores de moderados a severos, la reducción de frecuencia del 50%, 75% y 90%, el cambio en la puntuación de la escala de climaterio de Greene y la evaluación del efecto global del tratamiento en las participantes. Las evaluaciones de seguridad incluyeron la monitorización de los acontecimientos adversos (AA).

Resultados del estudio

Demografía en situación basal

Un total de 454 mujeres posmenopáusicas fueron aleatorizadas en el estudio y, en general, las características demográficas y basales de los grupos del estudio estuvieron bien equilibradas (Tabla 14).

Parámetros de eficacia

Con una, dos y tres pulverizaciones se observó una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia y la intensidad de los síntomas vasomotores en la semana 4 y la semana 12, excepto en la intensidad de los síntomas después de la aplicación de una pulverización (Tabla 15).

Tabla 14: Resumen de características basales (población IDT)

| Características | 3 pulverizaciones | | 2 pulverizaciones | | 1 pulverización | |
|--------------------------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Estradiol (n=76) | Placebo (n=75) | Estradiol (n=74) | Placebo (n=76) | Estradiol (n=76) | Placebo (n=77) |
| Edad (años) | 52,3±5,7 | 52,0±6,3 | 52,2±6,8 | 52,0±7,0 | 53,5±6,8 | 52,8±6,9 |
| Raza, n (%) | | | | | | |
| Blanca | 49 (64,5) | 49 (65,3) | 53 (71,6) | 58 (76,3) | 54 (71,1) | 55 (71,4) |
| Afroamericana | 21 (27,6) | 24 (32,0) | 19 (25,7) | 14 (18,4) | 17 (22,4) | 16 (20,8) |
| Asiática | 0 | 1 (1,3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hispana | 4 (5,3) | 0 | 2 (2,7) | 3 (3,9) | 3 (3,9) | 4 (5,2) |
| Indígena americana o de Alaska | 1 (1,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multirracial | 0 | 1 (1,3) | 0 | 1 (1,3) | 2 (2,6) | 1 (1,3) |
| Otra | 1 (1,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1,3) |
| IMC (kg/m ²) | 27,3 | 26,8 | 27,0 | 27,5 | 27,0 | 26,4 |
| Sofocos | 10,78 | 12,55 | 12,66 | 12,13 | 11,81 | 12,41 |
| Menopausia | | | | | | |
| Quirúrgica | 25 | 27 | 26 | 31 | 31 | 34 |
| Natural | 51 | 48 | 48 | 45 | 45 | 43 |

IMC = índice de masa corporal; IDT = intención de tratar

Los datos son medias ± desviación estándar o n (%), excepto si se especifica de otro modo.

†Las participantes sometidas a ooforectomía bilateral se consideraron quirúrgicamente posmenopáusicas.

*Se consideró que las participantes presentaban menopausia natural si no se habían sometido a ooforectomía bilateral.

Tabla 15: Efecto de Lenzetto® en la frecuencia y la intensidad de los sofocos de moderados a severos en la semana 4 y la semana 12 (población IDT)

| Criterio de valoración | 3 pulverizaciones | | 2 pulverizaciones | | 1 pulverización | |
|--|-------------------|----------------|-------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Estradiol (n=76) | Placebo (n=75) | Estradiol (n=74) | Placebo (n=76) | Estradiol (n=76) | Placebo (n=77) |
| Frecuencia, cambio medio desde basal (DE) | | | | | | |
| Semana 4 | -6,64 (4,23) | -4,54 (7,40) | -7,30 (6,93) | -4,74 (4,38) | -6,26 (4,01) | -3,64 (5,30) |
| Valor de p | 0,0002 | | 0,0027 | | 0,0010 | |
| Semana 12 | -8,44 (4,50) | -5,32 (6,30) | -8,66 (6,65) | -6,19 (5,77) | -8,10 (4,02) | -4,76 (5,84) |
| Valor de p | <0,0001 | | 0,0099 | | 0,0004 | |
| Intensidad, cambio medio desde basal (DE) | | | | | | |
| Semana 4 | -0,43 (0,66) | -0,13 (0,53) | -0,57 (0,83) | -0,25 (0,64) | -0,47 (0,80) | -0,19 (0,55) |
| Valor de p | 0,0031 | | 0,0160 | | 0,0573 | |
| Semana 12 | -1,07 (1,01) | -0,31 (0,75) | -0,92 (1,01) | -0,54 (0,89) | -1,04 (1,01) | -0,26 (0,60) |
| Valor de p | <0,0001 | | 0,0406 | | <0,0001 | |

DE = desviación estándar



Figura 4: Cambio semanal en la frecuencia de sofocos desde la visita basal hasta la semana 12

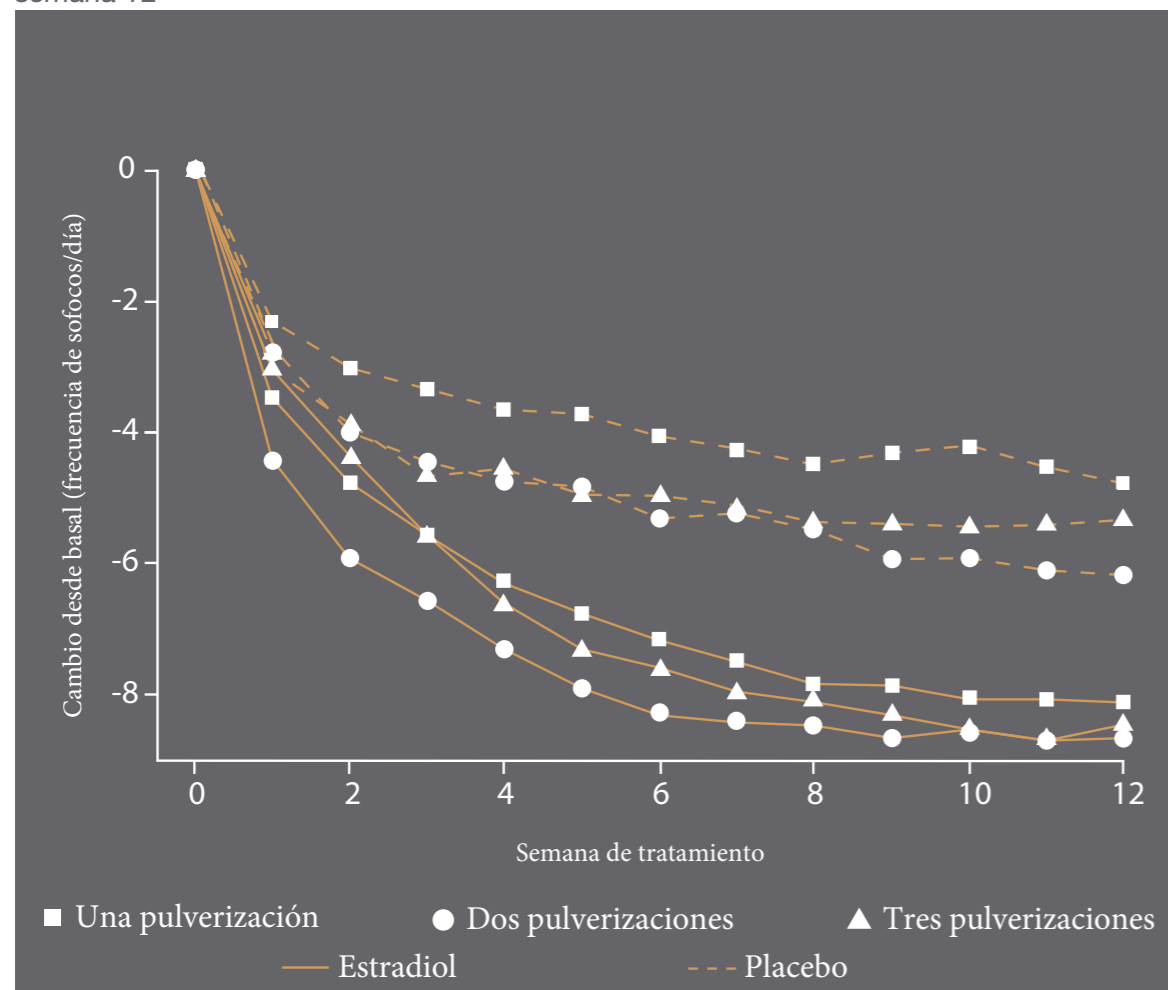
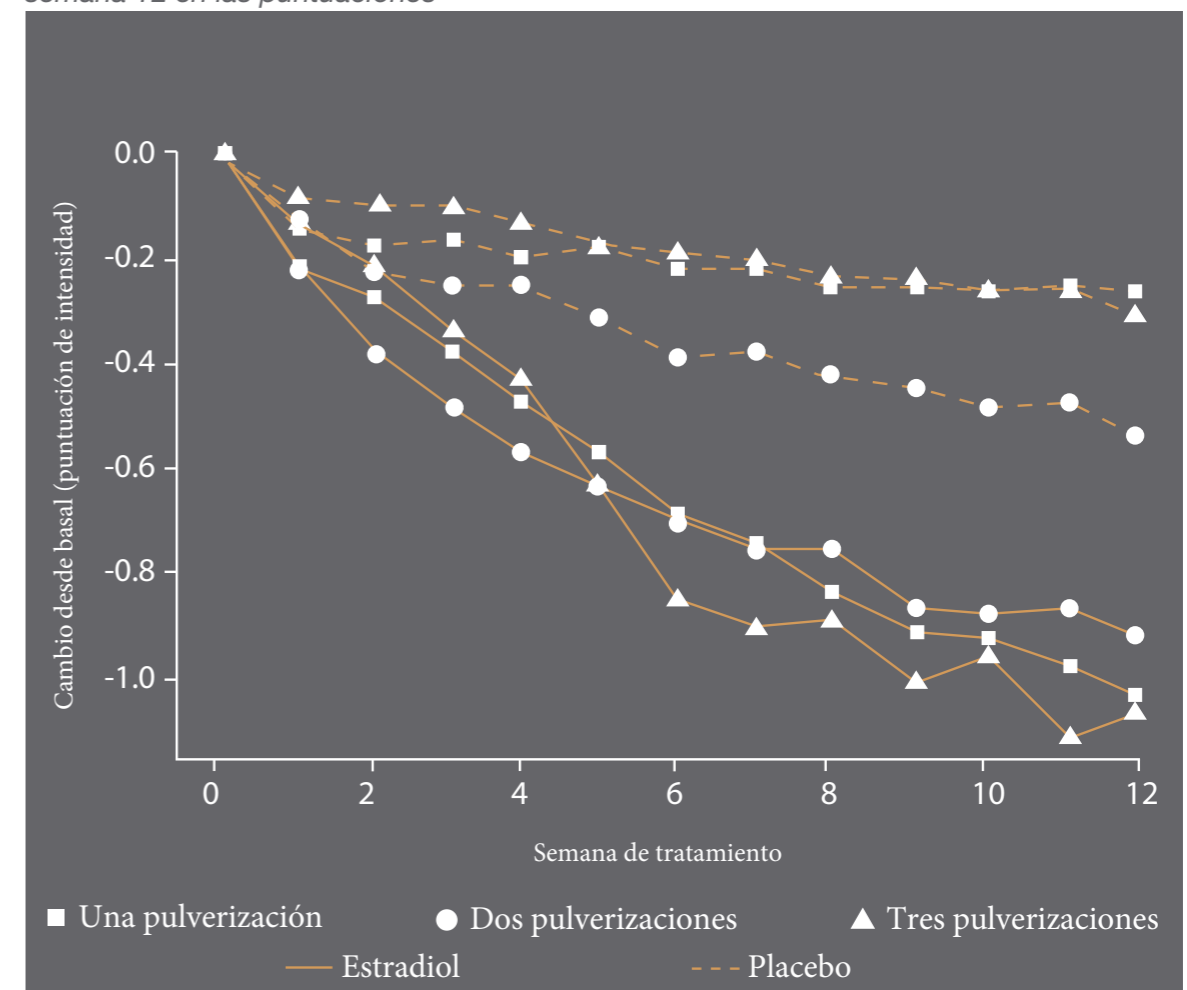


Figura 5: Cambio semanal en la intensidad de los sofocos desde la visita basal hasta la semana 12 en las puntuaciones



La Figura 4 muestra el cambio en la frecuencia de sofocos a lo largo de las 12 semanas de aplicación de la solución para pulverización transdérmica de estradiol en los grupos de tratamiento y de placebo. La diferencia fue estadísticamente significativa a partir de la semana 2 del estudio.

En los grupos de tratamiento también hubo una reducción de la intensidad de los sofocos la cual fue estadísticamente significativa en las semanas 3, 4 y 5 del estudio en los grupos de tres, dos y una pulverización diaria de estradiol (Figura 5).

Otros criterios de valoración

Las reducciones medias en las puntuaciones de sofocos, puntuaciones de sudoración nocturna y puntuaciones de evaluación global de las pacientes fueron mayores en los grupos de tratamiento, en comparación con los grupos placebo.

Se notificaron acontecimientos adversos en 129 (57,1 %) mujeres tratadas con estradiol y 114 (50,0 %) mujeres que recibían placebo. El acontecimiento adverso notificado con mayor frecuencia fue la cefalea. No se observaron diferencias clínicamente significativas en otros parámetros. No hubo ningún acontecimiento adverso grave relacionado con el tratamiento ni muerte en ninguno de los dos grupos.

Resumen del estudio

- Este estudio respalda la eficacia y la seguridad de la solución para pulverización transdérmica de estradiol en el tratamiento de los síntomas vasomotores de moderados a intensos en mujeres menopáusicas sanas.
- En la semana 12, la mayoría (74-85%) de las mujeres que recibían Lenzetto® mostraron una reducción en la frecuencia de los sofocos de al menos el 50%, en comparación con el 46% en el grupo placebo.
- La pauta posológica se inicia con una pulverización al día, y puede incrementarse hasta una dosis máxima de tres pulverizaciones al día para alcanzar concentraciones más elevadas de estradiol.
- Los tres niveles de dosis, de 0,021-0,040 mg/día, fueron eficaces y las pulverizaciones se toleraron bien.

1. Avis NE, Crawford SL, McKinlay SM. Psychosocial, behavioral, and health factors related to menopause symptomatology. *Womens Health* 1997;3:103-20.
2. Bobula JD. Vasomotor symptoms and quality of life (QoL) in postmenopausal women. *Value Health* 2003;6:707.
3. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:97-106.
4. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2011;14:515-28.
5. Post MS, van der Mooren MJ, van Baal WM, et al. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1221-7.
6. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2005;8 Suppl 1:3-63.
7. Schmidt JW, Wollner D, Curcio J, Riedlinger J, Kim LS. Hormone replacement therapy in menopausal women: Past problems and future possibilities. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:564-77.
8. Morgan TM, O'Sullivan HM, Reed BL, Finnin BC. Transdermal delivery of estradiol in postmenopausal women with a novel topical aerosol. *J Pharm Sci* 1998;87:1226-8.
9. Gedeon Richter Plc. Lenzetto® Summary of Product Characteristics. 2015. (Accessed 13 January, 2016, at <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1443158130601.pdf>.)
10. Morton TL, Gattermeir DJ, Petersen CA, Day WW, Schumacher RJ. Steady-state pharmacokinetics following application of a novel transdermal estradiol spray in healthy postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1037-46.
11. Schumacher RJ, Gattermeir DJ, Peterson CA, Wisdom C, Day WW. The effects of skin-to-skin contact, application site washing, and sunscreen use on the pharmacokinetics of estradiol from a metered-dose transdermal spray. *Menopause* 2009;16:177-83.
12. Buster JE, Koltun WD, Pascual ML, Day WW, Peterson C. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1343-51.
13. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1207-18.
14. Sikon A, Thacker HL. Treatment options for menopausal hot flashes. *Cleve Clin J Med* 2004;71:578-82.
15. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2005;50:91-7.
16. National Institutes for Health and Care Excellence (NICE). Menopause: diagnosis and management. 2015. (Accessed 13 January, 2016, at <http://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.)
17. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5.
18. Utian WH. Transdermal estradiol overall safety profile. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1335-8.
19. Ibarra de Palacios P, Schmidt G, Sergejew T, Quebe-Fehling E, Lockhart L, Krinsky L. Comparative study to evaluate skin irritation and adhesion of Estradot and Climara in healthy postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2002;5:383-9.
20. Scott RT, Jr., Ross B, Anderson C, Archer DF. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. *Obstet Gynecol* 1991;77:758-64.
21. Baker VL. Alternatives to oral estrogen replacement. Transdermal patches, percutaneous gels, vaginal creams and rings, implants, other methods of delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:271-97.
22. Thomas BJ, Finnin BC. The transdermal revolution. *Drug Discov Today* 2004;9:697-703.
23. Algin-Yapar E, Inal O. Transdermal spray in hormone delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2014;13:469-74.
24. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
25. Beral V, Million Women Study C. Breast cancer and hormone- replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
26. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.
27. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
28. Bayer AH, Goldman KN, Mauricio R, Nachtigall MJ, Naftolin F, Nachtigall LE. Long term hormone replacement therapy (HT) does not affect post-menopausal total body composition. *Fertility and Sterility* 2015;104:e2-387.

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) secuencial para los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas (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 solapen, 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 reevaluadas 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. Si se olvida una dosis, la paciente debe omitir la dosis olvidada y aplicar la siguiente dosis a la hora habitual. 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 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. *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. *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. **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 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 (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 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 (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 demostrado 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 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 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.

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 (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 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 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 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Efectos adversos notificados. Frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$). *Trastornos del sistema nervioso:* Dolor de cabeza. *Trastornos gastrointestinales:* Dolor abdominal, náuseas. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Erupción, prurito. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Sangrado uterino/vaginal incluyendo manchado, metrorragia. *Exploraciones complementarias:* Peso aumentado, peso disminuido. **Poco frecuentes. ($> 1/1.000$ a $< 1/100$).** *Trastornos del sistema inmune:* Reacción de hipersensibilidad. *Trastornos psiquiátricos:* Estado de ánimo deprimido, insomnio. *Trastornos del sistema nervioso:* Mareo. *Trastornos del oído y del laberinto:* Vértigo. *Trastornos oculares:* Alteraciones visuales. *Trastornos cardíacos:* Palpitaciones. *Trastornos vasculares:* Hipertensión. *Trastornos gastrointestinales:* Diarrea, dispepsia. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Eritema nudoso, urticaria, irritación de la piel. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Mialgia. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Dolor de mama, sensibilidad mamaria, cambio de color de la mama, secreción mamaria, polipo cervical, hiperplasia endometrial, quiste ovárico. *Infecciones e infestaciones:* Infección vaginal. *Exploraciones complementarias:* Glutamyltransferasa gamma elevada, aumento del colesterol sanguíneo. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* Edema, dolor axilar. **Raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$).** *Trastornos psiquiátricos:* Ansiedad, libido disminuida, libido aumentada. *Trastornos del sistema nervioso:* Migraña. *Trastornos oculares:* Intolerancia a las lentes de contacto. *Trastornos gastrointestinales:* Flatulencia, vómitos. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Hirsutismo, acné. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Espasmos musculares. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Dismenorrea, síndrome tipo premenstrual, aumento de tamaño de la mama. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* 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 (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 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 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) |

¹Tomado 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 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 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) |

²Estudio 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 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.** Ver ficha técnica completa. **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 8,1 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 8,1 ml (56 pulverizaciones) Tres envases de plástico 3 x 8,1 ml (3 x 56 pulverizaciones). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** 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, Hungría. **REPRESENTANTE LOCAL.** Gedeon Richter Ibérica S.A.U., Sabino de Arana nº 28, 4º 2ª, 08028 - Barcelona. Tel.: +34 93 203 43 00. **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.** Mayo 2016. **11. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento Sujeto a Prescripción Médica. Tratamiento de Larga Duración. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRESENTACIÓN, DOSIFICACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA.** Lenzetto, 1,53 mg/dosis, solución para pulverización transdérmica, 1 envase de 8,1 ml [CN: 711046.0] **13. PRECIO/CONDICIONES PRESTACIÓN FARMACÉUTICA SNS.** PVP_{IVA}: 10,77 €. Aportación reducida. 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>