

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lenzetto 1,53 mg/nebulizzazione, spray transdermico, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni nebulizzazione rilascia 90 microlitri di spray transdermico, soluzione, contenente 1,53 mg di estradiolo (equivalente a 1,58 mg di estradiolo emiidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Spray transdermico, soluzione.

La soluzione è trasparente, da incolore a giallo chiaro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da deficienza estrogenica nelle donne in postmenopausa (nelle donne ad almeno 6 mesi dall'ultima mestruazione o in menopausa chirurgica, con o senza utero).

L'esperienza nelle donne al di sopra dei 65 anni di età è limitata.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Lenzetto viene somministrato una volta al giorno, in monoterapia o come trattamento sequenziale continuo (quando viene associato a un progestinico).

Una nebulizzazione predosata viene somministrata una volta al giorno sulla pelle asciutta e intatta dell'avambraccio come dose iniziale. La dose può essere aumentata a due nebulizzazioni predosate al giorno sull'avambraccio in base alla risposta clinica. L'aumento di dose deve essere basato sul grado dei sintomi menopausali della donna e deve essere fatto solo dopo almeno 4 settimane di trattamento continuo con Lenzetto. La dose massima giornaliera è di 3 nebulizzazioni predosate (4,59 mg/die) sull'avambraccio. L'aumento della dose deve essere discusso con il medico. Per le pazienti che hanno difficoltà ad applicare la dose prescritta su zone distinte e non sovrapposte dello stesso avambraccio, Lenzetto può essere applicato anche in siti sull'avambraccio alterno o dell'interno coscia.

Per l'inizio e il proseguimento del trattamento dei sintomi postmenopausali, deve essere usata la dose efficace più bassa per la durata più breve (vedere anche paragrafo 4.4).

Quando il grado di sintomi menopausali della donna non si riduce dopo un aumento di dose, la paziente deve essere titolata alla dose precedente.

Le pazienti devono essere rivalutate periodicamente come clinicamente appropriato (ad es. a intervalli di 3-6 mesi) per determinare se il trattamento è ancora necessario (vedere paragrafo 4.4)

Quando si prescrive un estrogeno per una donna in postmenopausa con utero, deve essere iniziato anche un progestinico approvato per l'uso in aggiunta al trattamento con estrogeni per ridurre il rischio di cancro all'endometrio. Devono essere somministrati solo progestinici approvati per l'uso in aggiunta al trattamento con estrogeni.

#### Nelle donne con utero

Nelle donne con utero intatto, il medicinale deve essere associato a un progestinico approvato per l'uso in aggiunta al trattamento con estrogeni, seguendo uno schema posologico continuo sequenziale: l'estrogeno viene somministrato continuativamente. Il progestinico viene aggiunto per almeno 12-14 giorni di ogni ciclo di 28 giorni, in maniera sequenziale.

Le pazienti mai trattate e le pazienti che passano a Lenzetto da altre TOS (cicliche, sequenziali o continue combinate) devono essere consigliate su come iniziare il trattamento.

Nel periodo in cui l'estrogeno viene associato al progestinico, può verificarsi un'emorragia da interruzione. Il nuovo ciclo di 28 giorni si inizia senza interruzione.

#### Nelle donne senza utero

A meno che non vi sia una precedente diagnosi di endometriosi, non si raccomanda l'aggiunta di un progestinico nelle donne senza utero.

#### Sovrappeso e obesità

Vi sono dati limitati sul fatto che il tasso e l'entità dell'assorbimento di Lenzetto possa essere ridotto in caso di donne sovrappeso e obese. Durante il trattamento, possono essere necessari aggiustamenti della dose di Lenzetto. Le modifiche di dose devono essere discusse con il medico.

#### Popolazione pediatrica

Non vi è un uso rilevante di Lenzetto nella popolazione pediatrica.

#### Dose dimenticata

Se dimentica una dose, la paziente deve assumere la dose dimenticata non appena se ne ricorda e applicare la dose successiva alla solita ora. Se è quasi ora della dose successiva, deve saltare la dose dimenticata e applicare la dose successiva alla solita ora. In caso di dimenticanza di una o più dosi, è necessario innescare la pompa nebulizzando nel tappo. La dimenticanza di una dose può aumentare la probabilità di sanguinamento da sospensione e spotting.

#### Modo di somministrazione

Il contenitore deve essere tenuto in posizione dritta e verticale per la nebulizzazione. Prima di utilizzare un applicatore nuovo per la prima volta, la pompa deve essere innescata nebulizzando 3 volte nel tappo.

La dose giornaliera è di una nebulizzazione predosata sull'avambraccio interno. Se vengono prescritte due o tre nebulizzazioni al giorno, si devono applicare in zone di 20 cm<sup>2</sup> adiacenti ma non sovrapposte (una accanto all'altra) sulla superficie interna del braccio tra il gomito e il polso, lasciando asciugare per circa 2 minuti. Le donne devono coprire il sito di applicazione con indumenti se un'altra persona può venire a contatto con quella zona della cute dopo che la nebulizzazione si è asciugata. Il sito di applicazione non deve essere lavato per 60 minuti. Non far toccare il sito di applicazione da un'altra persona entro i 60 minuti dall'applicazione.

Non lasciare che i bambini vengano a contatto con la zona del braccio su cui Lenzetto è stato spruzzato. Se un bambino viene a contatto con la parte del braccio su cui Lenzetto è stato spruzzato, lavare la pelle del bambino con acqua e sapone il prima possibile.

Non lasciare che gli animali domestici leccino o tocchino il braccio su cui Lenzetto è stato spruzzato. Gli animali domestici di piccola taglia sono particolarmente sensibili agli estrogeni contenuti in Lenzetto. Contatti il veterinario se il suo animale domestico mostra segni di ingrossamento dei capezzoli e/o della vulva, o qualsiasi altro segno di malattia.

Gli studi suggeriscono che, rispetto all'applicazione sulla superficie interna dell'avambraccio, l'assorbimento di estradiolo è simile a quello che si verifica quando Lenzetto viene applicato sulla cute della coscia, ma è inferiore quando applicato sulla cute dell'addome.

Se il prodotto viene utilizzato secondo le istruzioni, indipendentemente dalla forma o dal tipo di nebulizzazione differente sulla cute ciascuno spruzzo rilascerà la stessa quantità di principio attivo sulla cute.

#### *Temperatura cutanea elevata*

È stato valutato l'utilizzo di Lenzetto rispetto all'aumento della temperatura ambientale e non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'entità dell'assorbimento di Lenzetto. Tuttavia, Lenzetto deve essere usato con cautela in condizioni di temperatura estreme, come l'esposizione al sole o la sauna.

#### *Applicazione di schermi solari*

Quando si applicano schermi solari circa un'ora dopo Lenzetto, l'assorbimento di estradiolo può essere ridotto del 10%. Se le donne usano uno schermo solare 1 ora dopo l'uso di Lenzetto, ciò può ridurre la quantità di Lenzetto assorbito dalla loro cute.

### **4.3 Controindicazioni**

- Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato;
- tumori maligni estrogeno-dipendenti (es. carcinoma endometriale) sospetti o accertati;
- sanguinamento genitale non diagnosticato;
- iperplasia endometriale non trattata;
- tromboembolismo venoso in atto o pregresso (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- disturbi trombofilici noti (es.: deficit di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4);
- malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (es. angina pectoris, infarto miocardico);
- epatopatia acuta o storia di epatopatia finché gli esami di funzione epatica non siano tornati nella norma;
- porfiria;
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) deve iniziare solo in caso di sintomi che incidono negativamente sulla qualità della vita. In ogni caso, è necessario effettuare un'attenta valutazione, almeno annuale, dei rischi e dei benefici e la TOS deve essere continuata solo fintanto che i benefici superino i rischi.

Le evidenze relative ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura sono limitate. Tuttavia, dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, per queste donne il rapporto benefici-rischi potrebbe essere più favorevole rispetto alle donne di età più avanzata.

#### Esame medico/controlli successivi

Prima di iniziare o riprendere la TOS, è necessario effettuare un'anamnesi completa personale e familiare della paziente. Sulla base di questa e delle controindicazioni e avvertenze per l'uso è necessario effettuare una visita medica (che includa la zona pelvica e il seno). Durante la terapia, si raccomandano controlli medici periodici, adeguati per frequenza e natura alla singola paziente. È necessario informare le donne su quali tipi di cambiamento del seno riferire al medico o all'infermiere (vedere paragrafo "Cancro della mammella" sotto riportato). È necessario effettuare degli esami, inclusi esami con adeguata strumentazione a immagini, come la mammografia, in accordo ai protocolli clinici di screening attualmente accettati, modificati in base alle esigenze cliniche individuali.

#### Condizioni che richiedono supervisione

Se una qualsiasi delle seguenti condizioni si verifica o si è precedentemente verificata e/o si è aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere attentamente monitorata. Si deve tener conto del fatto che queste condizioni possono ripresentarsi o essere aggravate durante il trattamento con Lenzetto, in particolare nel caso di:

- leiomioma (fibroma uterino) o endometriosi
- fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere di seguito)
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, come la familiarità di primo grado per il cancro della mammella
- ipertensione
- disturbi epatici (come adenoma epatico)
- diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- colelitiasi
- emicrania o cefalea (grave)
- lupus eritematoso sistemico
- anamnesi positiva di iperplasia endometriale (vedere di seguito)
- epilessia
- asma
- otosclerosi

#### Ragioni per l'immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere immediatamente interrotta nel caso in cui si riscontri una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- ittero o deterioramento della funzione epatica
- aumento significativo della pressione sanguigna
- nuova insorgenza di cefalea tipo emicrania
- gravidanza

#### Iperplasia endometriale e carcinoma

Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e di carcinoma endometriale aumenta quando gli estrogeni vengono somministrati da soli per periodi prolungati. L'aumento del rischio di carcinoma endometriale segnalato tra le donne che assumono solo estrogeni è superiore da 2 a 12 volte rispetto alle donne che non li assumono, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Una volta interrotta la terapia, il rischio può restare elevato per almeno 10 anni.

L'aggiunta di un progestinico somministrato ciclicamente per almeno 12 giorni ogni mese/ciclo di 28 giorni o la terapia combinata estrogeni-progestinici continua nelle donne non sottoposte a isterectomia previene il rischio aggiuntivo associato alla TOS a base di soli estrogeni.

Per Lenzetto, la sicurezza endometriale dei progestinici aggiunti non è stata studiata.

Durante i primi mesi di trattamento possono verificarsi metrorragia da interruzione o spotting. Se la metrorragia da interruzione o lo spotting compaiono dopo qualche tempo dall'inizio della terapia o continuano dopo la sospensione del trattamento, è necessario indagarne le cause, il che può includere l'esecuzione di una biopsia endometriale per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

La stimolazione non bilanciata di estrogeni può portare alla trasformazione premaligna o maligna di foci residui di endometriosi. L'aggiunta di progestinici alla terapia sostitutiva con soli estrogeni deve essere presa in considerazione nelle donne sottoposte ad isterectomia per endometriosi, se la presenza di residui di endometriosi è accertata.

#### Cancro della mammella

Le evidenze complessive suggeriscono un aumentato rischio di cancro della mammella nelle donne che assumono la TOS combinata estrogeni-progestinici e, potenzialmente, anche in donne che assumono la TOS a base di soli estrogeni; il rischio dipende dalla durata della TOS.

#### Terapia combinata estrogeno-progestinica

- Lo studio randomizzato controllato con placebo, il Women's Health Initiative study (WHI) e studi epidemiologici sono concordi nel riscontrare un aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne che assumono la TOS estroprogestinica, che si manifesta dopo circa 3 anni (vedere paragrafo 4.8).

#### Terapia a base di soli estrogeni

Lo studio WHI non ha registrato alcun aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne sottoposte a isterectomia che assumono la TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno riportato per lo più un lieve aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella che è sostanzialmente inferiore a quello registrato nelle donne che assumono la TOS combinata estrogeni progestinici (vedere paragrafo 4.8).

Il maggiore rischio si manifesta dopo qualche anno di utilizzo, ma torna a livello basale entro pochi anni (al massimo cinque) dall'interruzione della terapia.

La TOS, specialmente nel regime combinato di estrogeni e progestinici, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che potrebbe incidere negativamente sul rilevamento radiologico del cancro della mammella.

#### Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o diestrogeni più progestinici; tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa.

Alcuni altri studi, incluso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso di una TOS combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

#### Tromboembolismo venoso

- La TOS è associata a un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore nello sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ossia una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. Il verificarsi di questo tipo di eventi è più probabile nel primo anno di TOS rispetto agli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).
- Pazienti con stati trombofilici noti presentano un maggiore rischio di TEV. La TOS può aumentare questo rischio. Per questo motivo la TOS è controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- Fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV includono: uso di estrogeni, età avanzata, interventi di chirurgia maggiore, lunghi periodi di immobilizzazione, obesità (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), gravidanza/periodo post-partum, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non c'è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.

Come avviene per tutti i pazienti in fase post-operatoria, vanno adottate misure profilattiche per prevenire la TEV a seguito di un intervento chirurgico. Se si prevede un lungo periodo di immobilizzazione a seguito di un intervento di chirurgia elettiva, si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS 4-6 settimane prima. Il trattamento non può essere ripreso finché la paziente non ha ripreso la completa mobilizzazione.

- Alle donne che non hanno un'anamnesi personale di TEV ma hanno un familiare di primo grado che ha sviluppato una trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo un'attenta consulenza circa i suoi limiti (lo screening riesce a identificare solo una parte dei difetti trombofilici).

In caso di identificazione di un difetto trombofilico associato alla trombosi nei familiari o di un difetto "grave" (ad es., carenza di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), la TOS è controindicata.

- Per le donne che assumono già una terapia anticoagulante cronica occorre valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio relativo all'uso della TOS.
- Se la TEV si sviluppa dopo aver iniziato la terapia, il trattamento deve essere sospeso. Si deve consigliare alle pazienti di contattare subito il proprio medico se si accorgono di potenziali sintomi di tromboembolismo (es. gonfiore a un arto inferiore accompagnato da dolore, dolore toracico improvviso, dispnea).

### Malattia coronarica (CAD)

Gli studi randomizzati controllati non hanno evidenziato alcuna protezione dall'infarto miocardico nelle donne con o senza malattia coronarica esistente che hanno assunto la TOS combinata estroprogestinica o la TOS a base di soli estrogeni.

#### *Terapia combinata estroprogestinica*

Il rischio relativo di malattia coronarica durante l'assunzione della TOS combinata estrogeni-progestinici è lievemente aumentato. Poiché il rischio basale assoluto di sviluppare una malattia coronarica dipende fortemente dall'età, il numero di casi aggiuntivi di malattia coronarica dovuti all'uso dell'associazione di estrogeni e progestinici è molto basso nelle donne sane prossime alla menopausa, ma aumenterà in età più avanzata.

#### *Terapia a base di soli estrogeni*

Dati di studi controllati randomizzati non hanno rilevato un aumento del rischio di malattia coronarica nelle donne sottoposte a isterectomia che assumono la terapia a base di soli estrogeni.

### Ictus ischemico

La terapia combinata estroprogestinica e la terapia a base di soli estrogeni sono associate a un aumento del rischio di ictus ischemico fino a una volta e mezza superiore. Il rischio relativo non cambia in base all'età o al tempo intercorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio basale di ictus dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che assumono la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8).

### Anormalità visive

In donne trattate con estrogeni è stata segnalata trombosi vascolare retinica. Se si verifica una improvvisa perdita parziale o completa della vista, o in caso di insorgenza improvvisa di proptosi, diplopia o emicrania, il trattamento deve essere immediatamente interrotto in attesa di visita medica. Se la visita medica rivela papilledema o lesioni vascolari retiniche, gli estrogeni devono essere sospesi in maniera permanente.

### Altre condizioni

Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e pertanto pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere attentamente monitorate.

Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite attentamente durante la terapia sostitutiva estrogenica o la terapia ormonale sostitutiva, poiché in questa condizione sono stati segnalati casi di considerevole aumento dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite a seguito di terapia estrogenica.

Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante la tiroxina (TBG), provocando un aumento dei livelli di ormoni tiroidei totali circolanti, misurati dallo iodio legato alle proteine (PBI), dai livelli di T4 (misurato con colonna o dosaggio radioimmunologico) o T3 (misurato con dosaggio radioimmunologico). Il T3 captato su resina è diminuito, come conseguenza dell'aumento di TBG. Le frazioni libere di T3 e T4 non sono modificate. Altre proteine leganti, come la globulina legante i corticosteroidi (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), possono aumentare nel siero e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e degli steroidi sessuali. Le frazioni di ormoni liberi o biologicamente attivi sono invariate. Altre proteine plasmatiche possono aumentare (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. Ci sono alcune evidenze dell'aumento del rischio di possibile demenza nelle donne che iniziano ad assumere la TOS continua combinata o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

### I prodotti a base di alcool sono infiammabili

Evitare fuoco, fiamme o di fumare fino a che la nebulizzazione non si è asciugata.

### Applicazione di schermi solari

Quando si applica uno schermo solare circa un'ora dopo Lenzetto, l'assorbimento dell'estradiolo può essere ridotto del 10%. Quando si è applicato uno schermo solare un'ora prima di Lenzetto, non è stato osservato alcun effetto sull'assorbimento (vedere paragrafo 5.2).

#### Temperatura cutanea elevata

È stato studiato l'effetto dell'aumento della temperatura ambientale ed è stata osservata una differenza di circa il 10% nell'assorbimento di Lenzetto. Non si prevede che questo effetto sia di rilevanza clinica per la somministrazione giornaliera di Lenzetto (vedere paragrafo 5.2). Ciò non di meno, Lenzetto deve essere usato con cautela in condizioni di temperatura estrema, quali l'esposizione al sole o la sauna.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati segnalati casi successivi alla commercializzazione di sviluppo del seno e di massa mammaria in ragazze in età prepuberale, pubertà precoce, ginecomastia e massa mammaria in ragazzi in età prepuberale in seguito all'esposizione secondaria non intenzionale a Lenzetto. Nella maggior parte dei casi, la condizione si risolve con l'eliminazione dell'esposizione a Lenzetto.

La possibilità di esposizione secondaria non intenzionale a Lenzetto deve essere portata all'attenzione del medico. Il medico deve identificare la causa dello sviluppo sessuale anomalo nel bambino. Se si determina che lo sviluppo o i cambiamenti inattesi del seno sono il risultato di esposizione non intenzionale a Lenzetto, il medico deve consigliare la donna sull'uso e sulla manipolazione appropriati di Lenzetto in presenza di bambini. Le donne devono coprire il sito di applicazione di Lenzetto con capi d'abbigliamento se un'altra persona (specialmente i bambini) possono venire a contatto con il sito. Si deve considerare l'interruzione di Lenzetto se non possono essere soddisfatte le condizioni per un uso sicuro.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il metabolismo degli estrogeni può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, particolarmente il citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), e gli antinfettivi (es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Il ritonavir e il nelfinavir, benché noti come forti inibitori, presentano, al contrario, proprietà di induttori se usati in concomitanza con ormoni steroidei. Preparati (tradizionali) a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo di estrogeni (e progestinici).

Con la somministrazione transdermica, si evita l'effetto di primo passaggio epatico, e quindi la TOS con estrogeni (e i progestinici) applicati per via transdermica può essere meno influenzata dagli induttori enzimatici rispetto agli ormoni orali.

Clinicamente, un aumento nel metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può comportare una diminuzione dell'effetto e variazioni del profilo di sanguinamento uterino.

Non sono stati effettuati studi d'interazione per Lenzetto.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Lenzetto non è indicato in gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con Lenzetto, è necessario sospendere immediatamente la terapia.

Finora i risultati di gran parte degli studi epidemiologici relativi all'esposizione accidentale del feto agli estrogeni non indicano effetti teratogeni o fetotossici.

#### Allattamento

Lenzetto non è indicato durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati condotti studi sugli effetti di Lenzetto sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

In uno studio randomizzato, controllato con placebo, della durata di 12 settimane con Lenzetto su 454 donne, l'80-90% delle donne che sono state randomizzate al principio attivo ha ricevuto almeno 70 giorni di terapia e il 75-85% delle donne che sono state randomizzate al placebo ha ricevuto almeno 70 giorni di terapia.

Gli eventi avversi sono elencati secondo la classificazione per sistemi e organi in base alla convenzione MedDRA sulla frequenza: Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ).

#### **Tabella 1: Eventi avversi segnalati**



<b>Classificazione per sistemi e organi (MedDRA 18.1)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1000)</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Reazione di ipersensibilità	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Umore depresso, Insonnia	Ansia, Libido aumentata, Libido diminuita
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Capogiro,	Emicrania
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbi visivi	Intolleranza alle lenti a contatto
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Vertigini	
<b>Patologie cardiache</b>		Palpitazioni	
<b>Patologie vascolari</b>		Ipertensione	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore addominale, Nausea	Diarrea, Dispepsia	Meteorismo, Vomito
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Eruzione cutanea, Prurito	Eritema nodoso, Orticaria, Irritazione della cute,	Irsutismo, Acne
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Mialgia	Spasmi muscolari
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Dolore mammario, Dolorabilità mammaria, Sanguinamento uterino/vaginale incluso spotting, Mettorragia	Alterazione del colore della mammella Secrezione mammaria, Polipo cervicale, Iperplasia dell'endometrio, Cisti ovarica Vaginite	Dismenorrea,  Sindrome simil-premenstruale,  Aumento di volume mammario
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Edema, Dolore ascellare	Affaticamento
<b>Esami diagnostici</b>	Peso aumentato, Peso diminuito	Gamma-glutamilttransferasi aumentata,  Colesterolo ematico aumentato	

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In aggiunta sono stati segnalati i seguenti eventi avversi dalla sorveglianza post-marketing:

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

- Alopecia
- Cloasma
- Alterazione del colore della cute

Rischio di carcinoma mammario

- Nelle donne che assumono terapia di associazione di estrogeni e progestinici per più di 5 anni è stato segnalato un aumento del rischio di diagnosi di carcinoma mammario fino a 2 volte.
- Qualsiasi rischio aumentato nelle utilizzatrici di terapia a base di soli estrogeni è sostanzialmente più basso di quello osservato nelle utilizzatrici di associazioni di estrogeni e progestinici.
- Il livello di rischio dipende dalla durata di utilizzo (vedere paragrafo 4.4).
- Vengono presentati i risultati del maggiore studio randomizzato controllato con placebo (studio WHI) e del maggiore studio epidemiologico (MWS).

Studio Million Women – Rischio aggiuntivo stimato di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Casi aggiuntivi ogni 1000 donne che non hanno mai utilizzato TOS nell'arco di 5 anni* <sup>1</sup>	Rischio relativo & IC 95% <sup>#</sup>	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%IC)
<b>TOS a base di soli estrogeni</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Combinazione di estrogeni e progestinici</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

\*<sup>1</sup> Tratto da tassi di incidenza sui dati di riferimento nei paesi sviluppati.

# Rischio relativo complessivo. Il rischio relativo non è costante, ma aumenta all'aumentare della durata della terapia.

Nota: poiché l'incidenza di base del cancro alla mammella è diversa nei paesi della UE, anche il numero di casi aggiuntivi di cancro alla mammella varierà proporzionalmente.

Studi US WHI – rischio aggiuntivo di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & IC 95%	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%IC)
<b>Solo estrogeni CEE</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* <sup>2</sup>
<b>Combinazione di estrogeni e progestinici CEE+MPA<sup>‡</sup></b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

\*<sup>2</sup> Studio WHI in donne senza utero, che non ha mostrato un aumento nel rischio di cancro della mammella.

‡ Quando l'analisi è stata limitata a donne che non avevano assunto la TOS prima dello studio, non è emerso un aumento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era maggiore rispetto a quello delle non utilizzatrici.

CEE- Estrogeno equino coniugato

MPA – Medrossiprogesterone acetato

## Rischio di cancro dell'endometrio

### Donne in post-menopausa con utero

Il rischio di cancro dell'endometrio è di circa 5 casi ogni 1000 donne con utero che non usano la TOS.

Nelle donne con utero, l'uso di TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato poiché aumenta il rischio di cancro dell'endometrio (vedere paragrafo 4.4).

A seconda della durata dell'uso di soli estrogeni e della loro dose, l'aumento del rischio di cancro dell'endometrio negli studi epidemiologici variava da 5 a 55 casi aggiuntivi diagnosticati ogni 1000 donne tra i 50 e i 65 anni di età.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento del rischio. Nello studio Million Women l'uso per 5 anni di TOS combinata non ha aumentato il rischio di cancro dell'endometrio (RR di 1,0 (0,8-1,2)).

### Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estrogeni-progestinici è stato associato a un lieve aumento del rischio di una diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43%, IC 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa un caso aggiuntivo su 2000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

## Rischio di tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un rischio relativo da 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. L'insorgenza di questi eventi è più probabile nel primo anno di utilizzo di terapia ormonale (vedere paragrafo 4.4). Vengono presentati i risultati degli studi WHI.

### Studi WHI – Rischio aggiuntivo di TEV dopo 5 anni di utilizzo

<b>Fascia di età (anni)</b>	<b>Incidenza ogni 1000 donne del braccio placebo nell'arco di 5 anni</b>	<b>Rischio relativo e IC 95%</b>	<b>Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS</b>
Solo estrogeni per via orale <sup>3</sup>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Combinazione di estrogeni e progestinici per via orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

<sup>3</sup> Studio in donne senza utero

### Rischio di malattia coronarica

- Il rischio di malattia coronarica è lievemente aumentato nelle utilizzatrici di TOS combinata estrogeno-progestinica di età superiore a 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

### Rischio di ictus ischemico

- La terapia a base di soli estrogeni e la terapia combinata con estrogeni-progestinici sono associate a un rischio relativo di ictus ischemico fino a 1,5 volte superiore. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'assunzione della TOS.
- Tale rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata di utilizzo, ma poiché il rischio basale dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che usano la TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.4).

Studi WHI combinati – Rischio aggiuntivo di ictus ischemico<sup>4</sup> dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1000 donne del braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo e IC 95%	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

<sup>4</sup>Non è stata fatta distinzione tra ictus ischemico ed emorragico.

Con la terapia a base di estrogeni e/o progestinici sono state inoltre segnalate le seguenti reazioni avverse aggiuntive: angioedema, reazioni anafilattoidi/anafilattiche, intolleranza al glucosio, depressione mentale, disturbi dell'umore, irritabilità, esacerbazione di corea, esacerbazione di epilessia, demenza (vedere paragrafo 4.4), esacerbazione di asma, ittero colestatico, aumentata incidenza di malattia della cistifellea, pancreatite, ingrossamento di emangiomi epatici, cloasma o melasma, che può persistere quando si interrompe il farmaco; eritema multiforme, eruzione emorragica, perdita di capelli dal cuoio capelluto, artralgie, galattorrea, alterazioni mammarie fibrocistiche, aumento delle dimensioni dei leiomiomi uterini, alterazione della quantità di secrezione cervicale, alterazioni dell'ectropion cervicale, candidiasi vaginale, ipocalcemia (condizione preesistente).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riferiti effetti in seguito all'ingestione acuta di grandi dosi di prodotti contenenti estrogeni. Il sovradosaggio di estrogeni può causare nausea e vomito, dolorabilità mammaria, capogiri, dolore addominale, sonnolenza/affaticamento, e nelle donne può verificarsi emorragia da interruzione. Il trattamento del sovradosaggio consiste nell'interruzione di Lenzetto insieme all'istituzione di cure sintomatiche adeguate.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, estrogeni, estrogeni naturali e semisintetici non associati; estrogeni, Codice ATC: G03CA03

Lenzetto fornisce una terapia sostitutiva sistemica a base di estrogeni rilasciando estradiolo, il principale ormone estrogeno secreto dalle ovaie. Il principio attivo, il 17- $\beta$ -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Rimpiazza la perdita di produzione estrogenica nelle donne in menopausa ed allevia i sintomi menopausali.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

##### Assorbimento

Quando Lenzetto è stato applicato sulla pelle, il tempo medio di asciugatura è stato di 90 sec (mediana = 67 sec).

In uno studio a dosi multiple, le donne in post-menopausa sono state trattate per 14 giorni con una, due o tre nebulizzazioni da 90 microlitri di Lenzetto nell'avambraccio interno. Le concentrazioni sieriche di estradiolo sembravano raggiungere lo stadio stazionario dopo 7-8 giorni di applicazione di Lenzetto.

In seguito a somministrazione mattutina, i livelli ematici restavano relativamente stabili e all'interno dell'intervallo terapeutico per l'intero periodo di 24 ore dopo somministrazione, con concentrazioni massime tra le 2 e le 6 antimeridiane.

In uno studio clinico, le donne in post-menopausa sono state trattate per 12 settimane con una, due o tre nebulizzazioni da 90 microlitri di Lenzetto sull'avambraccio interno e i livelli ematici di estradiolo sono stati misurati alla settimana 4, 8 e 12. L'esposizione all'estradiolo aumentava con l'aumento della dose (rispettivamente una, due, o tre nebulizzazioni), ma l'aumento era lievemente meno che proporzionale alla dose.

I parametri farmacocinetici per estradiolo ed estrone per una, due o tre nebulizzazioni da 90 microlitri di Lenzetto sono state ulteriormente esaminate in uno studio clinico e sono descritte nella tabella 2.

Tabella 2. Parametri farmacocinetici al giorno 14 (non aggiustati per il basale)

Parametro farmacocinetici <sup>1</sup>	Numero di nebulizzazioni giornaliere di Lenzetto		
	1 nebulizzazione (N = 24)	2 nebulizzazioni (N = 23)	3 nebulizzazioni (N = 24)
Estradiolo (pg/ml)			
Cmax	31.2	46.1	48.4
Cmin	10.3	16.4	18.9
Cavg	17.8	28.2	29.5
Estrone (pg/ml)			
Cmax	47.1	58.4	67.4
Cmin	29.0	39.0	44.1
Cavg	35.5	48.7	54.8

<sup>1</sup> Tutti i valori espressi sono medie geometriche.

Un secondo studio farmacocinetico ha valutato le concentrazioni di estradiolo in 20 donne in post-menopausa trattate per 18 giorni con tre nebulizzazioni da 90 microlitri di Lenzetto sull'avambraccio interno. In questo studio, l'applicazione di uno schermo solare un'ora prima dell'applicazione di Lenzetto non ha causato una differenza significativa nell'assorbimento dell'estradiolo. Quando lo schermo solare è stato applicato un'ora dopo l'applicazione di Lenzetto, c'è stato una riduzione di circa il 10% nell'assorbimento di estradiolo (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi suggeriscono che rispetto all'applicazione sulla superficie interna dell'avambraccio, l'assorbimento di estradiolo è simile quando Lenzetto viene applicato sulla pelle della coscia, ma è inferiore quando viene applicato sulla pelle dell'addome.

#### Trasferimento di estradiolo durante la somministrazione di Lenzetto

In uno studio clinico 20 donne in post-menopausa che sono state trattate con tre nebulizzazioni da 90 microlitri di estradiolo spray transdermico (1,53 mg/nebulizzazione) sull'avambraccio interno una volta al giorno sono state valutate per il rischio di trasferimento, tenendo il loro avambraccio sull'avambraccio interno di un uomo per 5 minuti un'ora dopo il trattamento. Durante lo studio clinico non è stato osservato trasferimento significativo di estradiolo. Non sono disponibili informazioni sul trasferimento entro un'ora (vedere paragrafo 4.4).

#### Temperatura cutanea elevata

Uno studio di biodisponibilità ha valutato l'effetto dell'aumento della temperatura ambientale in 24 donne sane in post-menopausa con 2 nebulizzazioni sull'avambraccio. In questo studio una temperatura ambientale aumentata di 35°C per 4 ore ha causato un tasso ed un'entità di assorbimento simili con differenze di circa il 10% rispetto ai dati ottenuti a temperatura ambiente.

#### Donne sovrappeso e obese

Per valutare l'influenza dell'obesità sull'assorbimento è stato condotto uno studio comparativo di biodisponibilità a dose singola. Lo studio è stato eseguito per confrontare il tasso e l'entità di assorbimento di 1,53 mg/nebulizzazione di estradiolo (90 microlitri) in donne obese e normopeso in condizioni di temperatura normale dopo l'applicazione di due nebulizzazioni sull'avambraccio. Sulla base delle stime temporali di estradiolo non coniugato ed estrone non coniugato corrette al basale, l'entità e il tasso di assorbimento sono di circa 33-38% e il 15-17% inferiori mentre il picco medio di assorbimento viene osservato da 12 a 14 ore prima. Per l'estrone totale corretto al basale, l'entità e il tasso di assorbimento sono di circa 7% inferiori e circa il 22% superiori, rispettivamente nelle donne obese in post-menopausa. Il  $T_{max}$  viene ritardato di circa 6 ore nelle donne obese in post-menopausa per questo analita.

#### Distribuzione

Gli estrogeni circolano nel sangue principalmente legati alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e all'albumina.

#### Biotrasformazione

L'estradiolo è convertito in maniera reversibile in estrone ed entrambi possono essere convertiti in estriolo, che è il maggiore metabolita urinario. Gli estrogeni sono inoltre sottoposti a ricircolo enteroepatico tramite coniugazione in solfato e glucuronide nel fegato, secrezione biliare di coniugati nell'intestino e idrolisi nel tubo digerente seguita da riassorbimento.

Nelle donne in post-menopausa, una parte significativa degli estrogeni circolanti esiste come coniugati solfato, in particolare estrone solfato, che serve come riserva circolante per la formazione di estrogeni più attivi.

#### Eliminazione

L'estradiolo, l'estrone e l'estriolo sono escreti nell'urina insieme ai coniugati glucuronide e solfato. Le concentrazioni sieriche di estradiolo, estrone ed estrone solfato sono tornate a livello basale più di una settimana dopo l'interruzione della terapia una volta raggiunto lo stato stazionario.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi convenzionali sui dati di tossicità generale non hanno rivelato rischi aggiuntivi rispetto a quanto già espresso nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. La somministrazione a lungo termine di estrogeni naturali e sintetici in alcune specie animali aumenta la frequenza di cancro della mammella, dell'utero, della cervice, della vagina, dei testicoli e del fegato (vedere paragrafo 4.4).

Studi animali con estradiolo ed estradiolo valerato hanno mostrato effetti embriofetali anche a dosi relativamente basse; malformazione urogenitale e femminilizzazione di feti maschi.

L'octisalato è incluso nella formulazione come eccipiente per aumentare la penetrazione attraverso la pelle. L'octisalato è ampiamente utilizzato nei prodotti dermici commerciali da molti anni. Nonostante l'assenza di studi formali di tossicità, è improbabile che l'octisalato rappresenti un rischio particolare per l'uomo, poiché sia la tossicità acuta dell'octisalato che la sua tossicità subcronica in seguito a via di somministrazione orale o dermica sono basse. I test di fototossicità e allergia da fotocontatto nell'uomo sono stati negativi. Inoltre, i test di mutagenicità, clastogenicità, fotomutagenicità e fotoclastogenicità, che utilizzavano sistemi di test con coltura batterica e tissutale sono stati negativi.

Sulla base di studi di attività ormonale e genotossicità condotti tenendo a mente la limitata penetrazione dermica dell'octisalato, la dose relativamente piccola di octisalato contenuta nel prodotto (8,5%) e l'assenza

di qualsiasi effetto segnalato in seguito all'uso esteso nell'uomo in schermi solari e cosmetici, un effetto dell'octisalato sulla riproduzione umana o azioni cancerogene sono improbabili.

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che l'ingrediente attivo estradiolo emiidrato può determinare un rischio per l'ambiente acquatico, in particolare per i pesci.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Octisalato  
Etanolo 96%

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.  
Usare entro 56 giorni dal primo utilizzo.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non refrigerare o congelare.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Contiene etanolo che è infiammabile. Conservare lontano dal calore e da fiamme libere e altre fonti di ignizione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

La soluzione è confezionata in un flaconcino di vetro con una pompa dosatrice. L'unità è racchiusa in una custodia in plastica con apertura a campana conica che controlla la distanza, l'angolo e l'area di applicazione della nebulizzazione dosata.

Un contenitore contiene 8,1 ml, spray transdermico, soluzione, ed è disegnata per rilasciare 56 nebulizzazioni dopo attivazione iniziale.

Confezioni:  
1 contenitore di plastica da 8,1 ml (56 nebulizzazioni)  
3 contenitori di plastica da 3x8,1 ml (3x56 nebulizzazioni).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Dopo il rilascio di 56 nebulizzazioni, il contenitore deve essere smaltito anche se contiene ancora soluzione residua. Il numero di nebulizzazioni deve essere segnato utilizzando la tabella sul cartone.

Poiché nei contenitori usati resterà un residuo di farmaco, questi non devono essere smaltiti nei rifiuti domestici. I contenitori vuoti devono essere restituiti in farmacia per la distruzione.

Questo medicinale può determinare un rischio per l'ambiente. (Vedere paragrafo 5.3)

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043205018 - "1,53 mg/nebulizzazione, spray transdermico, soluzione" 1 flaconcino da 8,1 ml

043205020 - "1,53 mg/nebulizzazione, spray transdermico, soluzione" 3 flaconcini da 8,1 ml

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Dicembre 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**