



LENZETTO®  
(estradiol hemi-  
hidratado)

Solução Spray

1,53 mg/spray

## **Lenzetto® estradiol hemi-hidratado**

### **APRESENTAÇÕES**

Cada embalagem contém 1 frasco spray com 6,5 mL de solução, que fornece 56 pulverizações.

### **USO TRANSDÉRMICO**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

#### **Lenzetto® 90 µL:**

Cada pulverização fornece 90 µL de solução spray transdérmica, contendo 1,53 mg de estradiol (equivalente a 1,58 mg de estradiol hemi-hidratado).

Excipientes: octissalato, álcool etílico.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1 INDICAÇÕES**

**Lenzetto®** é indicado para Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para os sintomas da deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa (com pelo menos 6 meses desde a última menstruação ou menopausa cirúrgica, com ou sem útero)

A experiência no tratamento de mulheres acima de 65 anos é limitada.

### **2 RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Os dados centrais de eficácia de **Lenzetto®** provêm de um único estudo de Fase III controlado por placebo, EST-01. Os desfechos primários foram descritos pelos documentos de orientação da FDA, com 4 desfechos primários para avaliar a redução na frequência e a melhora na severidade ou intensidade dos sintomas vasomotores, da linha de base à 4 semanas e da linha de base à 12 semanas. Foi observada uma redução estatisticamente significativa da frequência de ondas de calor para todos os níveis de dose nas semanas 4 e 12 ( $p < 0,01$ ). Também foi observada significativa redução da severidade das ondas de calor, quando na utilização das doses de 2 e 3 -pulverização nas semanas 4 e 12 ( $p < 0,05$ ).

O estudo EST-01 foi realizado em mulheres geralmente saudáveis na pós-menopausa e que sofriam de sintomas vasomotores moderados à severos. Grupos pediátrico e em condições especiais não foram incluídos nesse estudo.

O estudo clínico EST-01 empregou um período de quatro semanas sem tratamento e um período de tratamento de 12 semanas, durante o qual as participantes completaram um diário de frequência e severidade das ondas de calor. Esse estudo foi realizado com seis braços que compararam 1, 2 e 3 pulverizações de estradiol com placebo. Os parâmetros de eficácia também foram avaliados com base nas subpopulações por idade, IMC, raça e fase da menopausa com as mesmas tendências observadas nos grupos maiores sem diferenças nos efeitos do tratamento.

Análises estatísticas projetadas para elucidar a relação entre dose, exposição e eficácia do tratamento nas participantes respondedoras, consideraram a proporção de participantes com redução de 50%, 75% ou 90% na frequência ou severidade das ondas de calor da linha de base. É importante ressaltar que essas análises demonstram que, mesmo com a dose mais baixa estudada, quase metade (43%) das participantes tratadas com estrogênio experimentaram uma redução de 90% ou mais (ou eliminação quase total) dos sintomas vasomotores moderados a graves. Esta observação

demonstra que a dose mais baixa avaliada neste estudo foi associada a uma resposta clínica substancial. Os resultados das análises de respostas também forneceram algumas evidências de benefícios adicionais da dose de 3 pulverizações sobre as doses mais baixas. No grupo de 3 pulverizações, 85,5% das participantes experimentaram uma redução de 50% na frequência de sintomas vasomotores moderados a graves na semana 12 (vs. 74,3% e 76,3% com 2 e 1 pulverizações, respectivamente) e 65,8% das participantes experimentaram uma redução de 75% (vs. 52,7% e 59,2% com 2 e 1 pulverizações, respectivamente).

A medida da concentração média de estrogênio (independente da dose) nas respondedoras e não respondedoras ao tratamento sugere que uma concentração média mais alta de estrogênio está associada com a melhor taxa de resposta, como mostrado na Tabela 1.

**Tabela 1: Comparação dos níveis médios de estradiol entre participantes que atingiram e não atingiram redução de 50% ou 75% na frequência de ondas de calor moderadas a graves na semana 12 (dados combinados entre os níveis de dose, estudo EST-01)**

Critério de Resposta*	Níveis de estradiol (pg/mL): Média geométrica (95% de intervalo de confiança)		p-valor
	Respondedoras	Não-respondedoras	
50% de redução	26.5 (22.7-30.9)	16.3 (11.4-23.1)	0.0182
75% de redução	27.7 (23.1-33.2)	19.4 (15.5-24.4)	0.034

\*Classificada como respondedora se alcançada redução de  $\geq 50\%$  ou  $\geq 75\%$  no número de ondas de calor consideradas como moderadas/graves na semana 12.

Esses resultados indicam que participantes que sofreram uma redução de 50 ou 75% na frequência de ondas de calor moderadas a graves na semana 12 pareciam ter níveis séricos médios de estradiol mais altos do que participantes que não experimentaram essa redução na frequência de sintomas vasomotores (independentemente da dose administrada).

Os dados de farmacocinética coletados para o estudo EST-01 sugerem que, embora a exposição ao estradiol seja aumentada à medida que o número de aplicações por dia aumente, a variabilidade dentro de cada grupo de doses é tão grande quanto o incremento entre os grupos de doses. Essa variabilidade na exposição pode mascarar as relações entre dose e resposta, mas uma forte possibilidade pode ser uma relação exposição-resposta positiva. Quando a redução na frequência dos sintomas vasomotores é estatisticamente diminuída contra os níveis séricos de estradiol (independente da dose), foi observada uma correlação significativa ( $p = 0,0137$ ). Além disso, os níveis séricos de estradiol nas participantes que atingiram uma redução de 75% na frequência dos sintomas vasomotores foram superiores aos níveis das participantes que não o fizeram.

Diferenças importantes entre os níveis de dose também foram observadas nas respostas do domínio dos sintomas vasomotores da Escala Climatérica de Greene (ECG) e nos questionários individuais que compõem esse domínio, conforme mostrado na Tabela 2.

**Tabela 2: Efeito do tratamento do estradiol na mudança do escore vasomotor e de suores noturnos com base na semana 12, ITT/população de segurança (EST-01)**

Domínio	Categoria	3Pulverizações/dia	2Pulverizações/dia	1 Pulverização/dia
Escore Vasomotor (Q19-20)	Média (DP)	-3,44 (1,76)	-2,72 (1,86)	-2,62 (2,18)
	p-valor*		<0,0001	<0,0001
Escore de Ondas de calor (Q19)	Média (DP)	-1,68 (0,86)	-1,30 (0,96)	-1,34(1,08)
	p-valor*		<0,0001	<0,0001
Escore de Suores Noturno (Q20)	Média (DP)	-1,75 (1,02)	-1,42 (1,06)	-1,28 (1,19)
	p-valor*		<0,0001	<0,0001

\* Cochran-Mantel\_Haenszel teste do escore médio da linha qui-quadrado vs tratamento de 3-pulverizações

Para os escores do domínio dos sintomas vasomotores da ECG, bem como para os escores dos questionários individuais que compõem esse domínio, o grupo estradiol com 3 pulverizações foi associado com níveis de melhora significativamente maiores do que aqueles observados nos grupos com 1 ou 2 pulverizações. Os dados fornecidos mostram que a dose de 3 pulverizações fornece às pacientes uma importante opção de dose terapêutica com uma relação benefício-risco, pois a resposta ao aumento de dose sugere um resultado sintomático positivo significativamente maior no grupo de 3 pulverizações, em comparação com o grupo de 2 pulverizações e, também, pode ser uma oportunidade para aumentar a concentração sistêmica de estradiol na busca de uma melhora na resposta terapêutica.

Uma explicação para a eficácia do estradiol 1,53 mg/spray transdérmico com baixas taxas de exposição é o padrão de administração dos níveis de estradiol ao longo do ciclo de 24 horas, pois o T-máx ocorre aproximadamente entre as 2 e às 6 horas (a. m.), quando é mais provável que ocorram sintomas relacionados a suores noturnos e distúrbios do sono. Como os níveis sanguíneos máximos de estradiol 1,53 mg/spray transdérmico coincidem com a provável ocorrência desses sintomas, o estradiol 1,53 mg/spray transdérmico pode conferir benefícios importantes relacionados à qualidade do sono através dos níveis gerais de exposição mais baixos, conforme refletido na dose nominal ou concentração sérica média. Os resultados do questionário da ECG suportam a eficácia do estradiol 1,53 mg/spray para esses parâmetros sintomáticos, pois todas as doses de estradiol 1,53 mg/spray transdérmico foram associadas à reduções significativamente maiores do que o placebo nos suores noturnos, e a dose de 3 pulverizações resultou em reduções significativamente maiores do que o placebo em dificuldade para dormir. Como o sono prejudicado é frequentemente um dos sintomas que as mulheres experimentam, uma melhoria nesse parâmetro, com base em escores autorrelatados, deve equivaler ao benefício clinicamente importante para a paciente. Além disso, com a melhora da qualidade do sono, as mulheres podem ser menos suscetíveis aos efeitos dos sintomas vasomotores durante o dia.

Em resumo, os dados de eficácia do estudo clínico com estradiol 1,53 mg/spray transdérmico suportam a utilização de três doses, 1, 2 e 3 pulverizações aplicadas diariamente. A dose de 1 pulverização foi incluída no teste principal para fornecer uma estimativa da menor dose efetiva. Embora, não cumpra todos os quatro objetivos principais, esta dose alcançou três dos quatro, alcançando apenas significância limítrofe na gravidade avaliada em 4 semanas, mas alcançando significância clara na quinta semana e a mantendo por 12 semanas. Portanto, a menor dose é um ponto de partida razoável e justificável para o início do tratamento. Entretanto, havendo necessidade de melhor efeito terapêutico, o estradiol 1,53 mg / spray transdérmico pode ser titulado até 3 pulverizações/dia, conforme demonstrado em estudo clínico.

### **Dados de Segurança Pré-Clínica**

Estudos convencionais de dados gerais de toxicidade não revelaram riscos adicionais, além do que já foi refletido no RCM (Resumo de Características do Medicamento). A administração contínua a longo prazo de estrogênios naturais e sintéticos em certas espécies animais aumenta a frequência de carcinomas da mama, útero, colo do útero, vagina, testículos e fígado (vide Item 5 “Advertências e Precauções”).

Estudos em animais com estradiol ou valerato de estradiol mostraram efeitos embrioletais, mesmo em doses relativamente baixas; malformação da urogenitalia e feminização dos fetos masculinos.

O octissalato é incluído na formulação como excipiente para realçar a penetração na pele. O octissalato tem sido amplamente utilizado em produtos dermatológicos comerciais há muitos anos. Apesar da ausência de muitos estudos formais de toxicidade, é improvável que o octissalato represente risco a humanos, pois ambas, toxicidade aguda por via oral do octissalato e a toxicidade subcrônica após a via dérmica ou oral são baixas. Os testes de foto-toxicidade e alergia por foto-contato em humanos foram negativos. Além disso, os testes para mutagenicidade, clastogenicidade, foto-mutagenicidade e foto-clastogenicidade, utilizando sistemas de cultura de bactérias e tecidos, foram negativos.

Um efeito do octissalato na reprodução humana ou ações carcinogênicas é improvável com base nos estudos de

atividade hormonal e genotoxicidade conduzidos e considerando a penetração dérmica limitada do octissalato, a dose relativamente baixa no produto (8,5%) e a ausência de quaisquer efeitos relatados a partir do extensivo uso humano em protetores solares e cosméticos.

Estudos de avaliação de risco ambiental mostraram que o ingrediente ativo estradiol hemi-hidratado pode representar um risco para o ambiente aquático, especialmente para peixes.

### Referências bibliográficas

**Algin-Yapar E**, İnal Ö. Transdermal Spray in Hormone Delivery. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. March 2014; 13 (3): 469-474.

**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.

**Kovács G**, Zelei T, Vokó Z. Comparison of efficacy and local tolerability of estradiol metered-dose transdermal spray to estradiol patch in a network meta-analysis. Climacteric. 2016;19(5):488-95.

**Martindale**: The Complete Drug Reference: Estradiol (Last modified 12 February 2019).

**Martindale**: The Complete Drug Reference: Hormone Replacement Therapy (Last modified 10 January 2019).

**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.

## 3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### 3.1 Propriedades farmacodinâmicas

#### Mecanismo de ação

Grupo farmacoterapêutico: Estrogênios naturais e semissintéticos, simples; Estrogênios, código ATC: G03CA03

**Lenzetto**<sup>®</sup> fornece terapia sistêmica de reposição de estrogênio, através da liberação do estradiol, o principal hormônio estrogênico secretado pelos ovários. O ingrediente ativo, 17 $\beta$ -estradiol sintético, é quimicamente e biologicamente idêntico ao estradiol humano endógeno. Ele substitui a perda da produção de estrogênio em mulheres na menopausa e alivia os sintomas da menopausa.

### 3.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

Quando **Lenzetto**<sup>®</sup> foi aplicado sobre a pele, o tempo médio de secagem foi de 90 segundos (mediana = 67 segundos). Em um estudo de doses múltiplas, mulheres na pós-menopausa foram tratadas por 14 dias com uma, duas ou três pulverizações de 90  $\mu$ L de **Lenzetto**<sup>®</sup> no antebraço interno. As concentrações séricas de estradiol parecem atingir um estado estacionário após 7-8 aplicações diárias de **Lenzetto**<sup>®</sup>.

Após a administração matinal, os níveis sanguíneos permaneceram relativamente estáveis e dentro do intervalo terapêutico durante o período de 24 horas após a administração, com níveis de pico entre 2 e 6 horas da manhã.

Em um estudo clínico, as mulheres na pós-menopausa foram tratadas por 12 semanas com uma, duas ou três pulverizações de 90  $\mu$ L de **Lenzetto**<sup>®</sup> no antebraço interno e os níveis sanguíneos de estradiol foram medidos nas semanas 4, 8 e 12. A exposição ao estradiol aumentou com o aumento da dose (uma, duas, três pulverizações, respectivamente), mas o aumento foi ligeiramente menor que proporcional à dose.

Os parâmetros farmacocinéticos para estradiol e estrona de uma, duas ou três pulverizações de 90  $\mu$ L de **Lenzetto**<sup>®</sup> foram examinados em um estudo clínico e estão descritos na Tabela 3.

**Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos no dia 14 (não ajustado para linha de base)**

Parâmetro farmacocinético (PK) <sup>1</sup>	Número de pulverizações diárias de Lenzetto®		
	1 Pulverização (N = 24)	2 Pulverizações (N = 23)	3 Pulverizações (N = 24)
Estradiol (pg/mL)			
C <sub>max</sub>	31.2	46.1	48.4
C <sub>min</sub>	10.3	16.4	18.9
C <sub>avg</sub>	17.8	28.2	29.5
Estrone (pg/mL)			
C <sub>max</sub>	47.1	58.4	67.4
C <sub>min</sub>	29.0	39.0	44.1
C <sub>avg</sub>	35.5	48.7	54.8

(1) Todos os valores expressos são médias geométricas.

Um segundo estudo farmacocinético avaliou as concentrações séricas de estradiol em 20 mulheres pós-menopausa tratadas por 18 dias com três pulverizações de 90 µL de **Lenzetto**® no antebraço interno. Neste estudo, a aplicação de filtro solar uma hora antes da aplicação de **Lenzetto**® não causou diferença significativa na absorção de estradiol. Quando o filtro solar foi aplicado uma hora após a aplicação de **Lenzetto**®, houve uma diminuição de aproximadamente 10% na absorção de estradiol. Quando o protetor solar foi aplicado com cerca de 1 hora antes da aplicação de **Lenzetto**®, não foi observado efeito na absorção. (vide Item 5 “Advertências e Precauções”).

Estudos sugerem que, comparada com a aplicação na parte interna do antebraço, a absorção do estradiol é similar quando **Lenzetto**® é aplicado na pele da coxa, mas diminuída quando aplicado na pele do abdome.

#### Transferência de estradiol durante a administração de **Lenzetto**®

Em um ensaio clínico, 20 mulheres na pós-menopausa que foram tratadas com três pulverizações de 90 µL de spray transdérmico de estradiol (1,53mg/spray) no antebraço interno, uma vez ao dia, foram avaliadas quanto ao risco de transferência, mantendo seu antebraço no antebraço interno de um homem por 5 minutos e uma hora após o tratamento. Durante o estudo clínico, não foi observada transferência significativa de estradiol. Nenhuma informação sobre transferência dentro de uma hora está disponível (vide Item 5 “Advertências e Precauções”).

#### Elevação da temperatura da pele

Um estudo de biodisponibilidade avaliou o efeito do aumento da temperatura do ambiente em 24 mulheres saudáveis na pós-menopausa com 2 pulverizações no antebraço. Neste estudo, o aumento da temperatura ambiental de 35°C por 4 horas causou taxa e extensão da absorção comparáveis, com diferenças de aproximadamente 10% comparado com a temperatura ambiente (20-25°).

#### Mulheres com sobrepeso e obesas

Para avaliar a influência da obesidade na absorção, foi conduzido um estudo comparativo de biodisponibilidade em dose única. O estudo foi realizado para comparar a taxa e extensão da absorção do spray transdérmico de **1,53 mg de estradiol** (90 µL) em mulheres obesas e com peso normal em condições normais de temperatura após a aplicação de duas pulverizações no antebraço. Com base nas estimativas pontuais corrigidas da linha de base do estradiol não conjugado e da estrona não conjugada, a extensão e a taxa de absorção são aproximadamente 33-38% e 15-17% mais baixas, enquanto o pico médio de absorção é observado 12 a 14 horas antes. Para a linha de base corrigida de estrona total, a extensão e a taxa de absorção foi aproximadamente 7% menor e aproximadamente 22% maior, respectivamente, em mulheres obesas na pós-menopausa. O T<sub>máx</sub> é atrasado em aproximadamente 6 horas em mulheres obesas na pós-menopausa para este analito.

### **Distribuição**

Os estrógenos circulam no sangue em grande parte ligados à globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) e à albumina.

### **Biotransformação**

O estradiol é convertido reversivelmente em estrona e ambos podem ser convertidos em estriol, que é o principal metabólito urinário. Os estrógenos também sofrem recirculação entero-hepática via conjugação de sulfato e glicuronídeo no fígado, secreção biliar de conjugados no intestino e hidrólise, seguida de reabsorção. Nas mulheres na pós-menopausa, uma proporção significativa dos estrogênios circulantes existe como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que serve como reservatório circulante para a formação de estrogênios mais ativos.

### **Eliminação**

O estradiol, estrona e estriol são excretados na urina junto com conjugados de glucuronido e sulfato.

As concentrações séricas de estradiol, estrona e sulfato de estrona retornaram aos níveis basais mais de uma semana após a descontinuação do tratamento, uma vez que o estado de equilíbrio foi alcançado.

## **4 CONTRAINDICAÇÕES**

- Câncer de mama conhecido, suspeito ou que tenha ocorrido no passado;
- Tumores malignos dependentes de estrogênio conhecidos ou suspeitos (por exemplo, câncer endometrial);
- Sangramento genital não diagnosticado;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Tromboembolismo venoso prévio ou atual (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (por exemplo, deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina (vide Item 5 “Advertências e Precauções”));
- Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (por exemplo, angina, infarto do miocárdio);
- Doença hepática aguda ou história de doença hepática, em que os testes de função hepática não tenham retornado ao normal;
- Porfíria;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

## **5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, a TRH deve ser iniciada apenas para sintomas que afetem adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente e a TRH deve ser continuada apenas enquanto o benefício superar o risco.

As evidências sobre os riscos associados à TRH no tratamento da menopausa precoce são limitadas. Devido ao baixo nível de risco absoluto nas mulheres mais jovens, no entanto, a relação risco-benefício para essas mulheres pode ser mais favorável do que nas mulheres mais velhas.

### **Exame médico / acompanhamento**

Antes de iniciar ou reinstaurar a TRH, deve ser feito um histórico médico pessoal e familiar completo. O exame físico (incluindo pélvico e mamário) deve ser orientado por esse histórico e pelas contraindicações e advertências de uso. Durante o tratamento, recomenda-se check-ups periódicos com frequência e natureza adaptadas a cada mulher. As mulheres devem ser informadas sobre alterações nas mamas que devem ser relatadas ao médico ou à enfermeira (vide item a seguir "Câncer de mama"). Investigações, incluindo ferramentas de imagem apropriadas, como por exemplo, exame de mamografia, deve ser realizado de acordo com as práticas de triagem atualmente aceitas, modificadas de acordo com as necessidades clínicas do indivíduo.

### **Condições que precisam de supervisão**

Se alguma das seguintes condições estiver presente, tiver ocorrido anteriormente e / ou tiver sido agravada durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser supervisionada de perto. Deve-se levar em consideração

que essas condições podem ocorrer ou serem agravadas durante o tratamento com **Lenzetto**<sup>®</sup>, em especial:

- Leiomioma (miomas uterinos) ou endometriose;
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (veja abaixo);
- Fatores de risco para tumores dependentes de estrogênio, como hereditariedade de primeiro grau para câncer de mama;
- Hipertensão;
- Distúrbios hepáticos (por exemplo, adenoma hepático);
- Diabetes melito com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou dor de cabeça (grave);
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- História de hiperplasia endometrial (veja abaixo);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

#### Razões para a interrupção imediata da terapia

A terapia deve ser descontinuada caso seja descoberta uma contraindicação e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática;
- Aumento significativo da pressão arterial;
- Surgimento de dor de cabeça, tipo enxaqueca;
- Gravidez.

#### Hiperplasia endometrial e carcinoma

Nas mulheres com útero intacto, o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma aumenta quando estrógenos são administrados isoladamente por períodos prolongados. O aumento relatado no risco de câncer endometrial entre usuárias apenas de estrogênio varia de 2 a 12 vezes maior em comparação com as não usuárias, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogênio (vide Item 9 “Reações Adversas”). Após a interrupção do tratamento, o risco pode permanecer elevado por pelo menos 10 anos.

A adição de um progestágeno cíclico por pelo menos 12 dias por mês/ciclo de 28 dias ou terapia combinada contínua de estrogênio e progestágeno em mulheres não hysterectomizadas impede o excesso de risco associado à TRH somente com estrogênio.

Para **Lenzetto**<sup>®</sup>, a segurança endometrial de progestágenos combinados não foi estudada.

Podem ocorrer sangramentos e escapes durante os primeiros meses de tratamento. Se o sangramento ou escapes surgirem após algum tempo de tratamento ou continuarem após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir malignidade endometrial.

A estimulação estrogênica sem oposição pode levar a transformação pré-maligna ou maligna nos focos residuais da endometriose. Portanto, a adição de progestágenos à terapia de reposição estrogênica deve ser considerada em mulheres submetidas a hysterectomia por causa da endometriose, caso se saiba que possuem endometriose residual.

#### Câncer de mama

As evidências gerais sugerem um risco aumentado de câncer de mama em mulheres que fazem uso combinado de estrogênio-progestágeno e possivelmente também TRH apenas com estrogênio, que é dependente da duração da administração da TRH.

#### Terapia combinada de estrogênio e progestágeno

O estudo randomizado controlado por placebo (estudo Women's Health Initiative (WHI)) e uma meta-análise de estudos epidemiológicos prospectivos são consistentes ao identificar um risco aumentado de câncer de mama em mulheres que utilizam estrogênio e progestágeno combinados para a TRH, que se tornam aparentes após cerca de 3 (1-4) anos (vide Item 9 “Reações Adversas”).

#### Terapia apenas com estrogênio

O estudo WHI demonstrou que não há aumento no risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas usando TRH somente com estrogênio. Os estudos observacionais relataram majoritariamente um pequeno aumento no risco de ter câncer de mama diagnosticado que é substancialmente menor do que o encontrado em usuárias de combinações de estrogênio e progestágeno (vide Item 9 “Reações Adversas”).

Os resultados de uma ampla meta-análise mostraram que, após a interrupção do tratamento, o risco excessivo diminuirá com o tempo; e o tempo necessário para retornar à linha de base depende da duração do uso anterior de TRH. Quando a TRH foi utilizada por mais de 5 anos, o risco pode persistir por 10 anos ou mais.

A TRH, especialmente o tratamento combinado estrogênio-progestágeno, aumenta a densidade das imagens mamográficas que podem afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama.

#### Câncer de ovário

O câncer de ovário é muito mais raro do que o câncer de mama.

Evidências epidemiológicas de uma grande meta-análise sugerem um risco ligeiramente aumentado em mulheres que recebem TRH apenas com estrogênio ou tratamento combinado estrogênio-progestágeno, que se torna aparente dentro de 5 anos após o uso e diminui com o tempo após a interrupção.

Alguns outros estudos, incluindo o estudo WHI, sugerem que o uso de TRHs combinados pode estar associado a um risco semelhante ou um pouco menor (vide Item 9 “Reações Adversas”).

#### Tromboembolismo venoso

- A TRH está associada a um risco de 1,3-3 vezes de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento desse tipo é mais provável no primeiro ano da TRH do que posteriormente (vide Item 9 “Reações Adversas”).

- Pacientes com estados trombofílicos conhecidos têm um risco aumentado de TEV e a TRH pode aumentar esse risco. A TRH é, portanto, contraindicada nesses pacientes (vide Item 4 “Contraindicações”).

- Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para TEV incluem uso de estrógenos, idade avançada, cirurgia importante, imobilização prolongada, obesidade ( $IMC > 30 \text{ kg / m}^2$ ), gravidez / período pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não há consenso sobre o possível papel das varizes no TEV.

- Como em todos os pacientes no pós-operatório, medidas profiláticas precisam ser consideradas para prevenir o TEV após a cirurgia. Se uma imobilização prolongada ocorrer após cirurgia eletiva, recomenda-se a interrupção temporária da TRH 4 a 6 semanas antes. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher tenha recuperado completamente a mobilidade. Em mulheres sem histórico pessoal de TEV, mas com um primeiro grau em relação a um histórico de trombose em idade jovem, a triagem pode ser oferecida após aconselhamento cuidadoso sobre suas limitações (apenas uma parcela de problemas trombofílicos é identificada pela triagem). Se um problema trombofílico for identificado, o qual separa-se de trombose nos membros da família ou se o defeito for 'grave' (por exemplo, deficiências de antitrombina, proteína S ou proteína C ou uma combinação de problemas), a TRH é contraindicada.

- As mulheres em tratamento anticoagulante crônico requerem uma consideração cuidadosa do benefício da utilização da TRH.

- Se o TEV se desenvolver após o início da terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser instruídas a entrar em contato com seus médicos imediatamente quando tiverem conhecimento de um sintoma tromboembólico em potencial (por exemplo, inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispneia).

### Doença arterial coronariana (DAC)

Não há evidências de ensaios clínicos controlados, randomizados de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC que receberam TRH apenas com estrogênio ou tratamento combinado estrogênio-progestágeno.

### Terapia combinada de estrogênio e progestágeno

O risco relativo de DAC durante o uso de TRH combinada de estrogênio e progestágeno é ligeiramente aumentado. Como o risco basal absoluto de DAC depende fortemente da idade, o número de casos extras de DAC devido ao uso de estrogênio + progestágeno é muito baixo em mulheres saudáveis próximas à menopausa, mas aumentará com a idade mais avançada.

### Terapia somente com estrogênio

Dados controlados e randomizados não encontraram risco aumentado de DAC em mulheres hysterectomizadas usando terapia exclusiva com estrogênio.

### AVC isquêmico

A terapia apenas com estrogênio ou tratamento combinado estrogênio-progestágeno está associada a um aumento de até 1,5 vezes no risco de acidente vascular cerebral isquêmico. O risco relativo não muda com a idade ou o tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco inicial de acidente vascular cerebral é fortemente dependente da idade, o risco geral de acidente vascular cerebral em mulheres que usam a TRH aumentará com a idade (vide Item 9 “Reações Adversas”).

### Distúrbios visuais

Foi relatada trombose vascular da retina em mulheres que receberam estrogênio. Interrompa a medicação se houver perda súbita parcial ou total da visão ou início repentino de proptose, diplopia ou enxaqueca. Se o exame revelar papiledema ou lesões vasculares da retina, os estrogênios devem ser permanentemente interrompidos.

### Aumento da ALT

Durante ensaios clínicos com pacientes tratadas para infecções pelo vírus da hepatite C (HCV) com o esquema de combinação ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com e sem dasabuvir, elevações de ALT maiores que 5 vezes o limite superior normal (LSN) foram significativamente mais frequentes em mulheres usando etinilestradiol tais como contracepção hormonal combinada (CHC). Além disso, também em pacientes tratadas com glecaprevir/pibrentasvir, foram observadas elevações de ALT em mulheres usando medicamentos contendo etinilestradiol, como CHCs. Mulheres que usam medicamentos contendo estrogênios além do etinilestradiol, como o estradiol, tiveram uma taxa de elevação de ALT semelhante àquelas que não receberam estrogênios; no entanto, devido ao número limitado de mulheres que tomam esses outros estrogênios, recomenda-se cautela na coadministração com o esquema medicamentoso combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir e o esquema glecaprevir/pibrentasvir (Vide item 6. “Interações Medicamentosas”).

### Outras condições

Os estrogênios podem causar retenção de líquidos e, portanto, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.

Os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

Mulheres com hipertrigliceridemia preexistente devem ser acompanhadas de perto durante a reposição de estrogênio ou terapia de reposição hormonal, uma vez que foram relatados casos raros de aumentos significativos de triglicerídeos plasmáticos que levam à pancreatite com terapia de estrogênio nessa condição.

Os estrogênios aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), levando ao aumento do hormônio tireoidiano circulante total, medido pelo iodo ligado às proteínas (PBI), pelos níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou pelos níveis de T3 (por radioimunoensaio). A captação de resina T3 diminuiu, refletindo o TBG elevado. As

concentrações de T4 e T3 livres não são alteradas. Outras proteínas de ligação podem estar elevadas no soro, isto é, globulina ligadora de corticóides (CBG), globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), levando a aumento de corticosteróides circulantes e esteróides sexuais, respectivamente. As concentrações de hormônios ativos livres ou biológicos não são alteradas. Outras proteínas plasmáticas podem estar aumentadas (substrato angiotensinogênio / renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

O uso da TRH não melhora a função cognitiva. Há alguma evidência de risco aumentado de provável demência em mulheres que começam a usar TRH contínua ou combinada apenas com estrogênio após os 65 anos de idade.

### **Produtos à base de álcool são inflamáveis**

**Evite fogo, chamas ou fumar até que o spray tenha secado.**

#### Aplicação de filtro solar

Quando o filtro solar é aplicado cerca de uma hora após **Lenzetto**<sup>®</sup>, a absorção de estradiol pode ser reduzida em 10%. Quando o filtro solar foi aplicado cerca de uma hora antes de **Lenzetto**<sup>®</sup>, não foi observado efeito na absorção (vide Item 3.2 “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### Temperatura da pele elevada

O efeito do aumento da temperatura ambiente foi estudado e foi observada uma diferença de aproximadamente 10% na absorção de **Lenzetto**<sup>®</sup>. Não se espera que este efeito seja de relevância clínica para a administração diária de **Lenzetto**<sup>®</sup> (vide Item 3.2 “Propriedades Farmacocinéticas”). No entanto, **Lenzetto**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em condições extremas de temperatura, como banho de sol ou sauna.

#### Outros

A paciente deve ser avisada para não usar **Lenzetto**<sup>®</sup> por mais de 56 pulverizações, mesmo que o frasco não esteja completamente vazio, pois ela pode não receber a dose correta.

#### População pediátrica

##### Potencial transferência de estradiol para crianças

O spray de estradiol pode ser acidentalmente transferido para crianças a partir da área da pele onde foi pulverizado. Dados de pós-comercialização reportaram crescimento da mama e massas mamárias em mulheres na pré-puberdade, puberdade precoce e ginecomastia e massas mamárias em homens pré-púberes após exposição secundária não intencional a **estradiol spray**. Na maioria dos casos, a condição foi resolvida com a interrupção do tratamento com **Lenzetto**<sup>®</sup>.

##### Pacientes devem ser instruídas a:

- não permitir que outras pessoas, especialmente crianças, entrem em contato com a área exposta da pele e cobrir o local de aplicação com roupas, se necessário. Em caso de contato, a pele da criança deve ser lavada com água e sabão o mais rápido possível.
- consultar um médico em caso de sinais e sintomas (desenvolvimento das mamas ou outras alterações sexuais) em uma criança que possa ter sido exposta acidentalmente ao spray de estradiol.

Na possibilidade de exposição secundária não intencional a **Lenzetto**<sup>®</sup>, o médico deve identificar a causa do desenvolvimento anormal da criança. Se o desenvolvimento ou alterações inesperadas das mamas forem ocasionadas pela exposição não intencional a **Lenzetto**<sup>®</sup>, o médico deve aconselhar a mulher sobre o adequado uso e manuseio de **Lenzetto**<sup>®</sup>, quando próximo a crianças. Deve-se considerar a interrupção do uso de **Lenzetto**<sup>®</sup> caso as condições para seu uso seguro não possam ser atendidas.

Precauções especiais de descarte e manuseio

Como os resíduos de medicamentos podem permanecer nos recipientes vazios, eles não devem ser descartados no lixo doméstico. Recipientes vazios devem ser devolvidos à farmácia para destruição. Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (vide Item 2.1 “Dados de Segurança Pré-Clínica”).

### **Gravidez e lactação**

#### **Gravidez**

**Lenzetto**<sup>®</sup> não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de **Lenzetto**<sup>®</sup>, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos com dados relevantes para a exposição fetal inadvertida a estrogênios, não indicam efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

#### **Amamentação**

**Lenzetto**<sup>®</sup> não é indicado durante a lactação.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

#### **Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista**

**Este medicamento contém ÁLCOOL.**

**Este medicamento contém álcool (etanol) e pode causar intoxicação, especialmente em crianças.**

## **6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações medicamentosas**

O metabolismo dos estrogênios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias conhecidas por induzir enzimas metabolizadoras de medicamentos, especificamente enzimas do citocromo P450, como anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

O ritonavir e o nelfinavir, embora sejam conhecidos como inibidores fortes, contrariamente apresentam propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormônios esteróides. Preparações à base de plantas (tradicionais) que contêm erva de São João (*Hypericum Perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogênios (e progestágenos).

Na administração transdérmica, o efeito de primeira passagem no fígado é evitado e, portanto, a TRH de estrógenos (e progestágenos) aplicados por via transdérmica pode ser menos afetada que os hormônios orais pelos indutores enzimáticos.

Clinicamente, um aumento do metabolismo de estrogênios e progestagênios podem levar à diminuição do efeito e alterações no perfil de sangramento uterino.

#### **Interações farmacodinâmicas**

Durante ensaios clínicos com medicamentos em regime combinado para VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com e sem dasabuvir, elevações de ALT superiores a 5 vezes o limite superior do normal (LSN) foram significativamente mais frequentes em mulheres que utilizavam medicamentos contendo etinilestradiol, tais como CHCs. Mulheres que usam medicamentos contendo estrogênios além do etinilestradiol, como o estradiol, tiveram uma taxa de elevação de ALT semelhante àquelas que não receberam estrogênios. No entanto, devido ao número limitado de mulheres que tomam esses outros estrogênios, é necessária cautela na coadministração com o esquema medicamentoso de combinação ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir e o esquema com glecaprevir/pibrentasvir (Vide item 5. “Advertências e Precauções”).

Não foram realizados estudos de interação para **Lenzetto**<sup>®</sup>.

## 7 CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Lenzetto**<sup>®</sup> deve ser conservado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30°C), em sua própria embalagem individual. Proteger da luz e umidade. Não refrigerar ou congelar.

**Lenzetto**<sup>®</sup> possui prazo de validade de 36 meses a partir da sua data de fabricação.

**Lenzetto**<sup>®</sup> contém álcool etílico que é inflamável. Armazene longe de aquecedores, chamas ou outras fontes de ignição.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

A solução transdérmica de **Lenzetto**<sup>®</sup> apresenta-se na forma de solução clara, incolor a amarelo pálido.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8 POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de Administração

O frasco deve ser mantido na vertical para pulverização. Antes de um novo aplicador ser usado pela primeira vez, a bomba deve ser preparada pulverizando três vezes com a tampa posta.

A dose diária é a aplicação de 1 pulverização na parte interna do antebraço. Caso duas ou mais aplicações sejam prescritas como dose diária, estas devem ser aplicadas em áreas adjacentes não sobrepostas (lado a lado) de 20 cm<sup>2</sup> na superfície interna do braço entre o cotovelo e o pulso, deixando secar por aproximadamente 2 minutos. As mulheres devem cobrir o local da aplicação com roupas, caso outra pessoa possa entrar em contato com essa área da pele após a secagem do spray. O local da aplicação não deve ser lavado por 60 minutos. Não permita que outra pessoa toque o local da aplicação dentro de 60 minutos.

Pacientes devem ser informadas que crianças não entrem em contato com a área do corpo onde **Lenzetto**<sup>®</sup> foi pulverizado (vide item 5” Advertências e Precauções”). Se uma criança entrar em contato com parte do braço na qual **Lenzetto**<sup>®</sup> foi aplicado, lave a pele da criança com água e sabão o mais rápido possível.

Não permita que os animais domésticos lambam ou toquem no braço onde **Lenzetto**<sup>®</sup> foi pulverizado. Pequenos animais de estimação podem ser especialmente sensíveis ao estrogênio. Entre em contato com um veterinário se o seu animal apresentar aumento mamário/mamilo e/ou inchaço vulvar ou qualquer outro sinal de doença. Estudos sugerem que comparada com a aplicação na parte interna do antebraço a absorção de estradiol é comparável quando **Lenzetto**<sup>®</sup> é aplicado na pele da coxa, mas menor após a aplicação na pele do abdome. Se o produto for usado de acordo com as instruções de aplicação, independentemente dos diferentes formatos ou padrões de cada pulverização na pele, a mesma quantidade do ingrediente ativo será disponibilizada na pele.

**Lenzetto**<sup>®</sup> **NÃO DEVE TER CONTATO E TAMPOUCO SER APLICADO NAS MAMAS.**

Temperatura da pele elevada

O efeito do aumento da temperatura ambiente com **Lenzetto**<sup>®</sup> foi estudado e não foi observada diferença clinicamente relevante na extensão da absorção do medicamento. No entanto, **Lenzetto**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em condições extremas de temperatura, como banho de sol ou sauna.

#### Aplicação de filtro solar

Quando o filtro solar é aplicado cerca de uma hora após **Lenzetto**<sup>®</sup>, a absorção de estradiol pode ser reduzida em 10%. Se as mulheres usarem protetor solar uma hora depois de usarem o **Lenzetto**<sup>®</sup>, isso poderá reduzir a quantidade de medicamento absorvido pela pele.

**Este medicamento não deve ser partido ou aberto.**

#### Posologia

**Lenzetto**<sup>®</sup> é administrado uma vez ao dia. Tanto como monoterapia ou como tratamento sequencial contínuo (quando combinado com progesterona).

Uma aplicação de spray é administrada uma vez ao dia à pele seca e saudável do antebraço como uma dose inicial. A dose pode ser aumentada para a aplicação de duas pulverizações diariamente no antebraço com base na resposta clínica. O aumento da dose deve basear-se no grau dos sintomas da menopausa da mulher e deve ser feito somente após pelo menos 4 semanas de tratamento contínuo com **Lenzetto**<sup>®</sup>. A dose diária máxima é a aplicação de três pulverizações (4,59 mg/dia) no antebraço. O aumento da dose deve ser discutido com o médico. Para pacientes que tem dificuldade de aplicar a dose prescrita em locais distintos, sem áreas de sobreposição no mesmo antebraço, **Lenzetto**<sup>®</sup>, pode também ser aplicado alternativamente no outro antebraço ou na parte interna da coxa.

Para o início e a continuação do tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, deve-se usar a menor dose efetiva pela menor duração (vide Item 5 “Advertências e Precauções”).

Quando o grau dos sintomas da menopausa da mulher não é reduzido após um aumento da dose, a paciente deve ser titulada de volta para a dose anterior.

As pacientes devem ser reavaliadas periodicamente conforme clinicamente apropriado (por exemplo, intervalos de 3 a 6 meses) para determinar se o tratamento ainda é necessário (vide Item 5 “Advertências e Precauções”).

Quando o estrogênio é prescrito para uma mulher na pós-menopausa com útero, também deve ser iniciado um progestágeno aprovado para combinação ao tratamento com estrogênio para reduzir o risco de câncer endometrial. Apenas progestágenos aprovados para combinação ao tratamento com estrogênio devem ser administrados.

#### Em mulheres com útero

Em mulheres com útero intacto, o produto deve ser combinado com um progestágeno aprovado para combinação ao tratamento com estrogênio em um esquema de dosagem sequencial contínua: o estrogênio é dosado continuamente. O progestágeno é adicionado por pelo menos 12 a 14 dias a cada ciclo de 28 dias, de maneira sequencial.

Aconselhamento em como iniciar o tratamento deve ser dado às pacientes iniciantes ou aquelas que estão migrando de outra TRH (cíclica, sequencial ou contínua combinada).

No período em que o estrogênio é combinado com progestágeno, sangramento de retirada pode ocorrer. Novo ciclo de 28 dias de tratamento deve ser iniciado sem interrupção.

#### Em mulheres sem útero

A menos que haja um diagnóstico prévio de endometriose, não é recomendável adicionar progestágeno para mulheres sem útero.

#### Mulheres com sobrepeso e obesidade

Existem alguns dados limitados de que a taxa e a extensão da absorção de **Lenzetto**<sup>®</sup> podem ser reduzidas em mulheres com sobrepeso e obesidade. Durante o tratamento, pode ser necessário o ajuste de dose de **Lenzetto**<sup>®</sup>.

O ajuste da dose deve ser discutido com o médico.

Não existe indicação para a utilização de **Lenzetto**<sup>®</sup> na população pediátrica.

#### Dose esquecida

Se uma dose é esquecida, a paciente deve administrar a dose esquecida assim que se lembrar e administrar a próxima dose no horário habitual. Se for quase o horário da próxima dose, ela deve pular a dose esquecida e administrar a próxima dose no horário habitual.

Esquecer uma dose pode aumentar a probabilidade de sangramento e escapes.

## 9 REAÇÕES ADVERSAS

Em um estudo, randomizado, controlado por placebo, com 12 semanas, **Lenzetto®** foi administrado em 454 mulheres, 80-90% das mulheres randomizadas para a substância ativa receberam pelo menos 70 dias de terapia e 75-85% das randomizadas para placebo receberam pelo menos 70 dias de terapia. .

Os eventos adversos são listados por classe de órgão e frequência de acordo com a convenção de frequência do MedDRA: Comum ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ ), Incomum ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1 / 10.000$  a  $< 1/1000$ ).

**Tabela 4 Eventos adversos relatados**

Classes de sistemas e órgãos (MedDRA 18.0)	Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ )
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>		Reação de hipersensibilidade	
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>		Humor deprimido, insônia	Ansiedade, diminuição da libido, aumento da libido
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Dor de cabeça	Tontura	Enxaqueca
<b>Distúrbio ocular</b>		Distúrbios visuais	Intolerância às lentes de contato
<b>Distúrbios do labirinto e ouvidos</b>		Vertigem	
<b>Distúrbio cardíaco</b>		Palpitações	
<b>Distúrbios vasculares</b>		Hipertensão	
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	Dor abdominal, Náusea	Diarréia, Dispepsia	Inchaço, vômito
<b>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Prurido, erupção cutânea	Eritema nodoso, Urticária, Irritação na pele,	Hirsutismo, Acne
<b>Distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Mialgia	Cãibras musculares
<b>Sistema reprodutivo e distúrbios da mama</b>	Dor nas mamas, sensibilidade mamária, sangramento uterino / vaginal, incluindo escapes, metrorragia	Descoloração da mama, corrimento mamário, pólipos cervicais, hiperplasia endometrial, Cisto no ovário, Vaginite	Dismenorreia, Síndrome do tipo pré-menstrual, Aumento da mama
<b>Distúrbios gerais e alterações no local de administração</b>		Edema, dor axilar	Fadiga

<b>Investigações</b>	Aumento de peso, diminuição de peso	Aumento da gama-glutamyltransferase, colesterol no sangue aumentado	
----------------------	-------------------------------------	---	--

Adicionalmente, da vigilância pós-comercialização, foram relatados os seguintes eventos adversos:

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

- Alopecia
- Cloasma
- Descoloração da pele

#### **Risco de câncer de mama**

- É relatado um risco até duas vezes maior de diagnosticar câncer de mama em mulheres que fazem uso de terapia combinada de estrogênio e progestágeno por mais de 5 anos.
- Risco aumentado em usuárias de terapia exclusiva com estrogênio é substancialmente menor do que o observado em usuárias de combinações estrogênio-progestágeno.
- O nível de risco depende da duração do uso (vide Item 5 “Advertências e Precauções”).
- Estimativas de risco absoluto baseadas em resultados do maior estudo randomizado controlado por placebo (estudo WHI) e a maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospectivos (MWS) são apresentadas a seguir.

**Ampla metanálise de estudos epidemiológicos prospectivos – Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de uso em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Idade de início de TRH (anos)	Incidência por 1.000 de não usuárias de TRH no período de 5 anos (50-54 anos)* <sup>1</sup>	Relação de risco	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos
<b>TRH apenas estrogênio</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Estrogênio-progestágeno combinado</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* <sup>1</sup> Considerando as taxas de incidência basal na Inglaterra em 2015 em mulheres com IMC 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Nota: Uma vez que a incidência de câncer de mama é diferente nos países da UE, o número de casos adicionais de câncer de mama também mudará proporcionalmente.			

#### **Estimativa de risco adicional de câncer de mama em mulheres com IMC 27 (Kg/m<sup>2</sup>) após 10 anos de uso**

Idade de início de TRH (anos)	Incidência por 1.000 de não usuárias de TRH no período de 10 anos (50-59 anos)*	Relação de Risco	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 10 anos
<b>TRH apenas estrogênio</b>			
50	26.6	1.3	7.1
<b>Estrogênio-progestágeno combinado</b>			
50	26.6	1.8	20.8
* Considerando as taxas de incidências basal na Inglaterra em 2015 em mulheres com IMC 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Nota: Uma vez que a incidência de câncer de mama é diferente nos países da UE, o número de casos adicionais de câncer de mama também mudará proporcionalmente.			

**Estudos do WHI dos EUA - risco adicional de câncer de mama após 5 anos de uso**

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres no grupo placebo ao longo de 5 anos	Relação de risco & IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH acima de 5 anos (IC 95%)
<b>Apenas com Estrogenio conjugado oral (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* <sup>2</sup>
<b>Estrogenio oral combinado com progestagenio‡ (CEE+MPA)</b>			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
<p>*<sup>2</sup> Estudo WHI em mulheres sem útero, que não mostraram um aumento no risco de câncer de mama.            ‡ Quando a análise foi restrita a mulheres que não usaram a TRH antes do estudo, não houve aumento aparente de risco durante os primeiros 5 anos de tratamento: após 5 anos, o risco era maior do que em não usuárias.            CEE- sigla em inglês para Estrógeno Equino Conjugado            MPA -sigla para acetado de medroxiprogesterona</p>			

**Risco de câncer endometrial**

Mulheres na pós-menopausa com útero

O risco de câncer de endométrio é de cerca de 5 em cada 1000 mulheres com um útero que não usa TRH.

Em mulheres com útero, o uso de TRH somente com estrogênio não é recomendado, pois aumenta o risco de câncer de endométrio (vide Item 5 “Advertências e Precauções”).

Dependendo da duração do uso apenas de estrogênio e da dose de estrogênio, o aumento do risco de câncer de endométrio em estudos epidemiológicos variou de 5 a 55 casos extras diagnosticados em cada 1.000 mulheres entre 50 e 65 anos.

A adição de um progestágeno à terapia apenas com estrogênio por pelo menos 12 dias por ciclo pode impedir esse risco aumentado. No Estudo Million Women, o uso de cinco anos de TRH combinada (sequencial ou contínua) não aumentou o risco de câncer endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

**Câncer de ovário**

O uso de TRH apenas com estrogênio ou combinada com progestágeno e estrogênio tem sido associado a um risco ligeiramente aumentado de diagnóstico de câncer de ovário (vide Item 5 “Advertências e Precauções”).

Uma metanálise de 52 estudos epidemiológicos relatou um risco aumentado de câncer de ovário em mulheres que atualmente usam TRH em comparação com mulheres que nunca usaram TRH (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). Para mulheres de 50 a 54 anos que tomam 5 anos de TRH, isso resulta em cerca de 1 caso extra por 2000 usuárias. Nas mulheres de 50 a 54 anos que não fazem terapia de reposição hormonal, cerca de duas mulheres em 2000 serão diagnosticadas com câncer de ovário por um período de cinco anos.

**Risco de tromboembolismo venoso**

A TRH está associada a um risco relativo aumentado em 1,3-3 vezes de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento desse tipo é mais provável no primeiro ano de uso da TH (vide Item 5 “Advertências e Precauções”). Os resultados dos estudos WHI são apresentados abaixo:

**Tabela 5 Estudos WHI - Risco adicional de TEV em 5 anos de uso**

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres no grupo placebo ao longo de 5 anos	Relação de risco & IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH
<b>Somente estrogênio oral<sup>3</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Estrogênio-progestágeno oral combinado</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

(3) Estudo em mulheres sem útero

Risco de doença arterial coronariana

- O risco de doença arterial coronariana é levemente aumentado em usuárias de TRH combinada com estrogênio e progestágeno com idade superior a 60 anos (vide Item 5 “Advertências e Precauções”).

#### Risco de acidente vascular cerebral isquêmico

- O uso da terapia apenas com estrogênio e estrogênio + progestágeno está associado a um risco relativo aumentado em até 1,5 vezes para acidente vascular cerebral isquêmico. O risco de acidente vascular cerebral hemorrágico não aumenta durante o uso da TRH.

- Esse risco relativo não depende da idade ou da duração do uso, mas como o risco da linha basal é fortemente dependente da idade, o risco geral de acidente vascular cerebral em mulheres que usam a TRH aumentará com a idade (vide Item 5 “Advertências e Precauções”).

**Tabela 6 Estudos WHI combinados - Risco adicional de acidente vascular cerebral isquêmico<sup>4</sup> ao longo de 5 anos**

Faixa etária (anos)	Incidência em 1000 mulheres do grupo placebo ao longo de 5 anos	Relação de risco & IC 95%	Casos adicionais em 1000 usuárias de TRH ao longo de 5 anos
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

(4) Não foi feita diferenciação entre acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico.

As seguintes reações adversas adicionais também foram relatadas com terapia com estrogênio e / ou progestágeno: angioedema, reações anafilactóides/anafiláticas, intolerância à glicose, depressão, distúrbios de humor, irritabilidade, agravamento da coreia, agravamento da epilepsia, demência (vide Item 5 “Advertências e Precauções”), agravamento da asma, icterícia colestatática, aumento da incidência de doença da vesícula biliar, pancreatite, aumento de hemangiomas hepáticos, cloasma ou melasma, que podem persistir quando o medicamento é descontinuado; eritema multiforme, erupção hemorrágica, perda de cabelo no couro cabeludo, artralgias, galactorreia, alterações fibrocísticas da mama, aumento do tamanho dos leiomiomas uterinos, alteração na quantidade de secreção cervical, alterações no ectrópio cervical, candidíase vaginal, candidíase vaginal, hipocalcemia (condição preexistente).

Notificação de suspeitas de reações adversas

É importante relatar suspeitas de reações adversas após a comercialização do medicamento. Permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento.

**Atenção: esta é uma nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10 SUPERDOSE

Não foram relatados efeitos após a ingestão aguda de grandes doses de produtos contendo estrogênio. Sobredosagem de estrogênio pode causar náusea e vômito, sensibilidade mamária, tontura, dor abdominal, sonolência/fadiga e sangramento de privação podem ocorrer em mulheres. O tratamento da sobredosagem consiste na descontinuação de **Lenzetto**<sup>®</sup> juntamente com a instituição de cuidados sintomáticos adequados.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

Registro: 1.9129.0003

Produzido por: Gedeon Richter Romania SA. – Targu Mures - Romênia

Importado e Registrado por:

**Gedeon Richter do Brasil Importadora, Exportadora e Distribuidora S.A.**

Avenida Guido Caloi, 1.935- Bloco A- 1º andar – CEP 05802-140

Jardim São Luís- São Paulo- SP

CNPJ nº 12.134.906/0002-69

SAC

Central de Atendimento ao Consumidor

0800-941-3235

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/07/2023.**

BPS LENZETTO V1



