

BULA (CCDS 0611)**Adesivos Transdérmicos (Esquema combinado contínuo)****System[®] Conti****estradiol e acetato de noretisterona****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

System[®] Conti é um adesivo transdérmico do tipo matricial.

Caixas contendo 8 adesivos transdérmicos embalados individualmente em sachês de papel hermeticamente fechados, com revestimento interno de alumínio.

System[®] Conti é um adesivo transdérmico plano, com área superficial de 16 cm², espessura de 0,1 mm, formado por duas camadas laminadas, para aplicação sobre a pele. A primeira camada é um filme flexível, transparente e praticamente incolor. A segunda camada é um filme adesivo (matriz) composto de adesivo acrílico e goma guar e contém os hormônios. Este adesivo é protegido por uma película de poliéster fixada à matriz adesiva e que deve ser removida antes da aplicação do adesivo à pele. A película de poliéster é revestida com silicone em ambos os lados. Esta película protetora tem uma incisão em S que facilita a sua remoção do adesivo.

A face externa da matriz adesiva é protegida do contacto com as roupas pela primeira lâmina transparente.

Cada adesivo tem marcado no centro de sua margem inferior, em sua face externa: CEN1.

USO ADULTO**COMPOSIÇÃO**

Cada adesivo transdérmico contém:

estradiol hemi-hidratado..... 3,2 mg

acetato de noretisterona.....11,2 mg

que correspondem, após aplicação, a uma liberação de 50 mcg de estradiol e de 170 mcg de acetato de noretisterona por dia.

Excipientes: copolímero de adesivo acrílico, filme de poliéster e goma guar.

INFORMAÇÕES À PACIENTE

Ação esperada do medicamento: o controle dos sintomas é observado progressivamente com o decorrer do tratamento.

Cuidados de armazenamento: Mantenha os adesivos na sua embalagem original, em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Não refrigerar.

Prazo de validade: Verifique na embalagem externa se o produto obedece o prazo de validade. Não use o medicamento se o prazo de validade estiver vencido.

Gravidez e lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. O uso de **System® Conti** está contra-indicado durante os períodos de gravidez confirmada ou suspeita e de lactação.

Se ocorrer gravidez durante a medicação com **System® Conti**, o tratamento deve ser suspenso imediatamente.

Cuidados de administração: O sachê contendo o adesivo deve ser aberto e uma das partes da película protetora deve ser retirada pela incisão em S. Aplique imediatamente a parte adesiva exposta, da borda para o centro, sobre uma área limpa e seca de pele íntegra e saudável isenta de cremes, loções ou talcos. Evite regiões de dobras de pele.

Remova a outra parte adesiva e aplique-a da mesma forma. Durante a aplicação evite dobrar o adesivo. Para obter uma melhor aderência, comprima o adesivo em toda sua extensão, utilizando a palma da mão.

Enquanto estiver aplicando o produto evite o contacto dos dedos com a parte adesiva.

Cada aplicação deve ser feita sobre uma parte diferente da pele, preferencialmente nas regiões do tronco abaixo da cintura. O adesivo não deve ser aplicado em região próxima ou sobre as mamas.

Peça orientação ao seu médico sobre a frequência de substituição do adesivo.

Não aplique o adesivo duas vezes seguidas sobre o mesmo local da pele. Após uma semana, você poderá aplicar um novo adesivo em um local já utilizado anteriormente. A área selecionada não deve apresentar irritação. A linha da cintura não deve ser escolhida porque pode ocorrer atrito excessivo com a roupa e o adesivo não ficará bem aderido.

Uma vez aplicado, o adesivo pode eventualmente despregar-se da pele. Neste caso, um novo adesivo deve ser aplicado imediatamente, mantendo o dia normal de troca. Para remoção, descole uma borda do adesivo e puxe suavemente.

Recomenda-se que o adesivo seja removido antes de uma sessão de sauna e um novo adesivo aplicado imediatamente após.

Para descartar o adesivo utilizado, dobre-o sobre a face adesiva e jogue-o no lixo (não descarte o adesivo na bacia sanitária). O adesivo deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Se restar alguma cola na pele, após remoção do adesivo, esfregue-a com os dedos ou lave-a com água e sabão.

Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. O médico deve ser avisado se ocorrer alguma alteração durante o tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Pode ocorrer uma irritação da pele com ou sem coceira no local da aplicação, que deve desaparecer em poucos dias. Avise o médico se esta reação se prolongar por mais tempo ou se ocorrerem sintomas mais graves.

System® Conti é geralmente bem tolerado. Entretanto, assim como com os demais medicamentos que contenham derivados de estrogênios e progestogênios, podem ocorrer reações adversas tais como: sensação de hipersensibilidade nas mamas, aumento das mamas, sangramento vaginal, sangramento de escape (pequenas quantidades de sangue), cólicas abdominais/distensão abdominal, depressão, nervosismo, ansiedade, insônia, alterações na sensibilidade, palpitações, pressão alta, dilatação dos vasos, varizes, dor abdominal, náusea, dor muscular e nas articulações e costas, corrimento vaginal, pólipos cervical, hiperplasia endometrial, inchaço, cansaço, dor, aumento de peso, diminuição do desejo sexual, candidíase, câncer de mama, tontura, trombose, diarreia, oscilações de humor, acidente vascular cerebral (AVC), enxaqueca, embolia pulmonar, pedra na vesícula, Síndrome de Stevens-Johnson e dor de cabeça durante o tratamento com **System® Conti**. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Interação com outros medicamentos: Existem alguns medicamentos que podem interferir com **System® Conti**, tais como barbitúricos, hidantoínas, carbamazepina, meprobamato, fenilbutazona, rifampicina e erva de São João. Informe seu médico se estiver tomando qualquer outro medicamento.

Contraindicações: O produto está contraindicado em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula; de câncer de mama, do trato urogenital ou outro câncer estrógeno-dependente; sangramento vaginal de origem não determinada; doença grave do fígado ou rim; gravidez e lactação; desordens ativas da coagulação sanguínea e em pessoas com fatores de risco para eventos trombóticos.

Precauções e Advertências: Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

System® Conti não é um anticoncepcional. É indicado no tratamento dos sintomas decorrentes da deficiência hormonal durante a menopausa. Siga corretamente as orientações do seu médico e o modo de usar. Avise seu médico caso tenha doença cardíaca, pressão alta, doença de rins ou fígado, epilepsia, enxaqueca, diabetes ou se observar alterações das mamas ou do útero. Avise seu médico se houver algum caso de câncer de mama na família. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O hormônio ativo de **System® Conti** - 17 beta-estradiol - é o estrogênio biologicamente mais potente produzido pelo ovário. Sua síntese pelos folículos ovarianos é regulada pelos hormônios hipofisários. Como todos os hormônios esteróides, o estradiol se difunde livremente para o interior das células-alvo, onde se liga a macromoléculas específicas (receptores). O complexo estradiol-receptor interage, então, com o DNA genômico, alterando a atividade de transcrição do código genético, o que resulta em aumento ou diminuição da síntese protéica e das funções celulares.

Diferentes taxas do estradiol são secretadas durante as diversas fases do ciclo menstrual. O endométrio é particularmente sensível ao estradiol, que regula a sua proliferação durante a fase folicular do ciclo e, junto com a progesterona, induz as alterações de secreção durante a fase lútea. Por ocasião da menopausa, a secreção do estradiol torna-se irregular, podendo cessar. A falta do estradiol está associada com os sintomas menopáusicos tais como instabilidade vasomotora, distúrbios do sono, humor depressivo, sinais de atrofia

vulvovaginal e urogenital e aumento da perda de massa óssea. Além disso, na ausência de estrogênio, há uma crescente evidência de aumento na incidência de doença cardiovascular. Em contraste com a administração oral de estrogênio, a estimulação da síntese de proteína hepática é amplamente evitada com a administração de estrogênio transdérmico. Consequentemente, não há efeito sobre os níveis circulantes do substrato da renina, globulina liga à tireoide, globulina ligadora de hormônio sexual, e globulina ligadora do cortisol. Igualmente, os fatores de coagulação também parecem não ser afetados.

O tratamento de reposição estrogênica tem sido eficaz na maioria das mulheres pós-menopáusicas por compensar a depleção do estradiol endógeno. Demonstrou-se que a administração transdérmica de 50 mcg/dia é eficaz no tratamento dos sintomas menopáusicos.

Em mulheres pós-menopáusicas, **System® Conti** aumenta o estradiol a níveis foliculares iniciais, com uma conseqüente diminuição dos fogachos, uma melhora do índice de Kupperman e alterações benéficas na citologia vaginal.

Entretanto, há uma substancial evidência de que o tratamento de reposição hormonal está associada com um aumento de câncer endometrial. Há, também, evidências de que o tratamento adjuvante com progestogênios protege contra o câncer endometrial determinado pelos estrogênios. Portanto, as mulheres com útero intacto devem receber um tratamento de reposição hormonal combinando estrogênios com progestogênios.

O acetato de noretisterona, contido no **System® Conti**, é rapidamente hidrolisado à noretisterona, um derivado do grupo 13-metilgonano, com potente atividade progestacional. O acetato de noretisterona transdérmico evita a proliferação endometrial devida ao estrogênio. O tratamento combinando 17 beta-estradiol e acetato de noretisterona é eficaz nos déficits hormonais associados à menopausa.

Informações de estudos clínicos

Alívio dos sintomas de deficiência de estrogênio

Em mulheres saudáveis pós-menopausa com idade entre 40 e 65 anos, a redução de sintomas vasomotores após 3 meses de tratamento foi melhor que 80% e, após um ano, melhor que 90%.

Padrões de sangramento

Ao iniciar o tratamento com **System® Conti**, episódios de sangramento podem ocorrer, na maioria das vezes, durante o primeiro mês de tratamento, com uma rápida melhora do perfil de sangramento. Em usuárias de primeira vez ou após um período sem hormônios de, pelo menos, 2 semanas, foi observado ausência de sangramento em 33% das mulheres durante

os 3 primeiros meses de tratamento e 54% não tiveram sangramento durante os meses 2 e 3. Quando o tratamento com **System® Conti** foi iniciado diretamente após um ciclo de TRH sequencial, apenas 7,5% das mulheres não apresentaram sangramento durante os primeiros três meses, com 47% reportando ausência de sangramento nos meses 2 e 3. Ao longo do tempo, o sangramento cessou na maioria das mulheres de modo que 63% das mulheres de ambos os grupos não apresentaram sangramento durante os últimos 3 meses de um período de tratamento de 12 meses com **System® Conti**. Em mulheres com menopausa estabilizada (média de 7 anos desde o último período de menstruação natural), 56% não apresentaram sangramento durante os três primeiros meses de tratamento e 92% não apresentaram sangramento durante os meses 10 a 12.

O sangramento durou cinco dias ou menos e não mais do que 2 episódios por trimestre em > 95% das pacientes.

Propriedades Farmacocinéticas

O estradiol é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal e extensivamente metabolizado pela mucosa intestinal e pelo fígado durante a primeira passagem hepática. A liberação transdérmica do estradiol é suficiente para causar seu efeito sistêmico .

O estradiol distribui-se largamente nos tecidos corporais e liga-se à albumina (~60-65%) e à globulina ligada ao hormônio sexual (~35-45%), no soro. As frações ligadas às proteínas séricas permanecem inalteradas na liberação transdérmica do estradiol. O estradiol é rapidamente metabolizado em estrona, farmacologicamente menos ativa, e seus conjugados. O estradiol, a estrona e o sulfato de estrona são interconvertíveis uns nos outros, sendo excretados na urina como glicuronídeos e sulfatos. A pele metaboliza o estradiol somente em pequena extensão.

O estradiol é prontamente eliminado da circulação sistêmica. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente uma hora, após administração endovenosa.

Em estudo realizado com mulheres pós-menopáusicas, após aplicação única e múltipla de **System® Conti**, verificou-se que as concentrações séricas do estradiol elevaram-se rapidamente em relação aos valores basais (~5 pg/mL). Quatro horas após a aplicação, a concentração sérica média de estradiol era de ~19 pg/mL. Uma concentração-pico média de estradiol sérico de ~ 41 pg/mL, acima do nível basal, foi observada durante aproximadamente 23 horas após a aplicação. As concentrações séricas do estradiol permaneceram elevadas durante o período de aplicação de 3,5 dias. As concentrações rapidamente retornaram aos valores basais nas primeiras 24 horas após a remoção do adesivo. Meia-vida sérica de ~6,6 horas foi determinada após remoção do adesivo

transdérnico, indicando o efeito de depósito cutâneo do produto. A aplicação múltipla do **System® Conti** resultou em pouco ou nenhum acúmulo do estradiol na circulação sistêmica. Antes do tratamento, a razão da concentração sérica média do estradiol/ estrona (E_2/E_1) era menor que 0,3 nas mulheres pós-menopáusicas estudadas. Durante o uso de **System® Conti**, a mencionada proporção aumentou rapidamente sendo mantida em níveis fisiológicos de aproximadamente 1. As razões E_2/E_1 retornaram aos níveis basais 24 horas após a remoção do adesivo transdérnico.

O acetato de noretisterona é rapidamente hidrolisado em progestogênio ativo, noretisterona. Após administração oral, a noretisterona está sujeita a pronunciado metabolismo de primeira passagem, que reduz sua biodisponibilidade. A liberação transdérnica do acetato de noretisterona produz um nível eficaz e prolongado de noretisterona na circulação sistêmica.

A noretisterona distribui-se largamente nos tecidos corporais e liga-se à albumina (~61%) e à globulina ligada ao hormônio sexual (~36%), no soro. Após administração oral, a meia-vida de eliminação da noretisterona é de aproximadamente 6-12 horas, não se alterando após tratamento prolongado. A noretisterona é primariamente metabolizada no fígado por redução da cetona insaturada alfa, beta, do anel A da molécula. Entre os quatro possíveis tetrahydroesteróides estereoisômeros, o derivado 5beta-,3alfa-hidroxi parece ser o principal metabólito. Estes compostos são primariamente excretados através da urina e das fezes, como sulfatos e glicuronídeos conjugados.

Em estudo realizado em mulheres pós-menopáusicas, após aplicação única e múltipla de **System® Conti**, verificou-se que as concentrações de noretisterona, 1 dia após a aplicação, elevaram-se para um nível de “steady-state” de ~199 pg/mL. Após aplicação múltipla, concentrações séricas médias de “steady-state” de noretisterona, variando entre ~141-224 pg/mL, foram mantidas durante o período de aplicação de 3,5 dias. As concentrações médias declinaram rapidamente até o limite mais baixo do ensaio quantitativo, 24 horas após remoção do adesivo. A meia-vida sérica de ~15 horas foi determinada após remoção do adesivo transdérnico, indicando o efeito de depósito cutâneo do produto. Como era esperado a partir da liberação transdérnica de muitos produtos, apenas um aumento transitório e limitado das concentrações séricas médias da noretisterona foi observado após aplicação múltipla do adesivo transdérnico.

INDICAÇÕES

Nos tratamentos de reposição hormonal para alívio dos sintomas menopáusicos.

CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas ou a qualquer excipiente do produto.

- Diagnóstico atual ou passado ou suspeita de câncer de mama.
 - Diagnóstico ou suspeita de tumores malignos estrógeno-dependentes (por exemplo, câncer endometrial) ou tumores pré-malignos (por exemplo, hiperplasia endometrial atípica não tratada).
 - Sangramento genital não diagnosticado.
 - Gravidez ou lactação.
-
- Doença aguda do fígado, ou uma história de doença hepática enquanto os testes de função hepática não retornarem ao normal.
 - Histórico ou diagnóstico de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar).
 - Condições trombofílicas conhecidas.
 - Doença arterial tromboembólica ativa ou em um passado recente (por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Antes de iniciar e periodicamente durante o tratamento de reposição hormonal com estrogênios, recomenda-se submeter a paciente a completo exame físico e ginecológico. Deve-se obter história médica e familiar completa da paciente. Sangramento de escape repetido, sangramento vaginal sem causa aparente e alterações observadas durante o exame da mama exigem avaliação adicional.

Uma avaliação cuidadosa do risco/benefício deve ser realizada antes de iniciar o tratamento a longo prazo.

Evidências relacionadas ao risco associado com a terapia de reposição hormonal (TRH) no tratamento de menopausa prematura são limitadas. No entanto, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres jovens, o balanço dos benefícios e riscos para estas mulheres pode ser mais favorável do que em mulheres mais velhas.

Condições que necessitam de acompanhamento:

Se qualquer das seguintes condições estiver presente, já ocorreram anteriormente, e/ou tenham sido agravadas durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser supervisionada de perto. Deve-se levar em consideração que estas condições podem ocorrer ou ser agravadas durante o tratamento com **System® Conti**, particularmente:

- Leiomioma (mioma uterino) ou endometriose;
- Fatores de risco para transtornos tromboembólicos;
- Fatores de risco para tumores dependentes de estrogênio, por exemplo, parente de primeiro grau com câncer de mama;
- Hipertensão;
- Transtornos hepáticos (por exemplo, adenoma de fígado);
- Diabetes mellitus;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaleia intensa;
- Lupus eritematoso sistêmico;
- História de hiperplasia endometrial;
- Epilepsia;
- Mastopatia.

Condições que requerem monitoramento enquanto em tratamento com estrogênio:

- Estrogênio pode causar retenção de fluido. Disfunções renais ou cardíacas devem ser observadas cuidadosamente;
- Distúrbios ou comprometimento leve da função hepática;
- História de icterícia colestática;
- Hipertrigliceridemia pré-existente. Raros casos de grandes aumentos de triglicérides plasmático levando à pancreatite têm sido reportados com terapia de estrogênio nesta condição.

Razões para suspensão imediata do tratamento:

O tratamento deve ser descontinuado no caso em que uma contraindicação é descoberta e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática;
- Aumento significativo na pressão arterial;
- Novo início de dor de cabeça do tipo enxaqueca;
- Gravidez.

Câncer de mama

A evidência global sugere um aumento no risco de câncer de mama em mulheres que administram estrogênio-progestagênio combinados e possivelmente tratamento de reposição hormonal com estrogênio isolado, que depende da duração do tratamento de reposição hormonal.

Tratamento combinado de estrogênio-progestagênio

O estudo clínico randomizado e controlado por placebo Women`s Health Initiative (WHI), e estudos epidemiológicos são consistentes ao encontrar um aumento do risco de câncer de mama em mulheres em tratamento com estrogênio-progestagênio combinados para TRH, que se torna aparente após cerca de 3 anos.

Tratamento com estrogênio isolado

O estudo WHI não encontrou aumento no risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas usando TRH com estrogênio isolado. Estudos observacionais relataram, principalmente, um pequeno aumento no risco de ter diagnosticado câncer de mama, que é menor que o encontrado em pacientes que utilizam combinações de estrogênio-progestagênio.

O excesso de risco se torna aparente dentro de poucos anos de uso mas retorna à linha de base dentro de poucos anos (no máximo cinco) após o término do tratamento.

TRH, especialmente tratamento com estrogênio-progestagênio combinados, aumenta a densidade das imagens mamográficas que podem adversamente afetar a detecção radiológica do câncer de mama.

Tromboembolismo venoso

A terapia de reposição hormonal está relacionada com um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso, i.e., trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Um estudo randomizado controlado e estudos epidemiológicos encontraram risco duas a três vezes maior em usuárias comparado as não usuárias. Fatores de risco geralmente reconhecidos para tromboembolismo venoso incluem história pessoal ou familiar, obesidade grave ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) e lúpus eritematoso sistêmico. Não existe consenso a respeito do possível papel das veias varicosas no tromboembolismo venoso.

Pacientes com história de tromboembolismo venoso ou com um estado tromboembogênico conhecido apresentam um risco aumentado de tromboembolismo venoso. O tratamento de reposição hormonal pode elevar este risco. História pessoal ou familiar importante de tromboembolismo recorrente ou abortos espontâneos recorrentes devem ser investigadas a fim de excluir predisposição ao tromboembolismo. Até que uma avaliação completa dos fatores trombogênicos tenha sido realizada ou um tratamento com anticoagulante iniciado, o tratamento de reposição hormonal nestas pacientes deve ser vista como contra-indicada. As mulheres que já estiverem em um tratamento com anticoagulante requerem uma consideração cuidadosa do risco/benefício do uso do tratamento de reposição hormonal.

O risco de tromboembolismo venoso pode estar temporariamente aumentado com uma imobilização prolongada, trauma ou cirurgia de grande porte. Como em todos os pacientes

no pós-operatório, atenção especial deve ser dedicada as medidas profiláticas para prevenir tromboembolismo venoso pós-cirúrgico. Quando uma imobilização prolongada é provável após uma cirurgia eletiva, particularmente cirurgia abdominal ou ortopédica nos membros inferiores, deve-se considerar uma interrupção temporária do tratamento de reposição hormonal por quatro a seis semanas prévias, se possível. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher possa completamente mobilizar-se.

Se ocorrer tromboembolismo venoso após o início do tratamento, **System® Conti** deve ser descontinuado. As pacientes devem ser orientadas a contactar seu médico assim que notarem um sintoma tromboembólico potencial (por exemplo, dor na perna, dor torácica súbita, dispnéia).

Doença arterial coronariana (DAC)

Estrogênio isolado: Dados de estudos controlados e randomizados não encontraram aumento no risco de DAC em mulheres hysterectomizadas em tratamento com estrogênio isolado. Há evidência emergente de que a iniciação do tratamento com estrogênio isolado em menopausa precoce pode reduzir o risco de DAC.

Tratamento com estrogênio-progestagênio combinados: O risco relativo de DAC durante a TRH com estrogênio-progestagênio combinados é levemente aumentado. O risco absoluto de DAC é fortemente dependente da idade. O número de casos adicionais de DAC devido ao uso de estrogênio-progestagênio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, mas irá aumentar com a idade mais avançada.

Câncer ovariano

Câncer de ovário é muito mais raro que câncer de mama. O uso prolongado (pelo menos 5 a 10 anos) de TRH com produtos contendo estrogênio isolado em mulheres hysterectomizadas tem sido associado ao aumento de risco de câncer de ovário em alguns estudos epidemiológicos. Alguns estudos, incluindo o WHI, sugerem que o uso prolongado de regimes de TRH combinados podem conferir um risco similar, ou um pouco menor.

Acidente vascular cerebral

Um grande estudo clínico randomizado “Women’s Health Initiative (WHI)” encontrou, como um resultado secundário, um aumento no risco de acidente vascular cerebral em mulheres saudáveis durante o tratamento combinado e contínuo com estrogênio conjugado e acetato de medroxiprogesterona. Para mulheres que não usam TRH, é estimado que o número de casos de AVC que irão ocorrer após um período de 5 anos é cerca de 3 por 1000 mulheres com idade entre 50 – 59 anos e 11 por 1000 em mulheres com idade entre 60 – 69 anos. É

estimado que para mulheres que usam estrogênios conjugados e AMP por 5 anos, o número de casos adicionais estará entre 1 e 9 (melhor estimativa = 4) por 1000 usuárias com idade entre 60 – 69 anos. Não se sabe se o aumento do risco também estende-se aos outros produtos de terapia de reposição hormonal.

Tratamento com estrogênio-progestagênio combinados e com estrogênio isolado estão associados a um aumento de até 1,5 vezes no risco de AVC isquêmico. O risco relativo não se altera com a idade ou tempo desde a menopausa. Entretanto, como o risco de AVC na linha de base é fortemente dependente da idade, o risco global de AVC em mulheres que usam TRH irá aumentar com a idade.

Demência

O uso de TRH não melhora a função cognitiva. Há evidências de risco aumentado de possível demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo de TRH com estrogênio combinado ou isolado após os 65 anos de idade.

A administração isolada de estrogênios em pacientes com útero tem sido associada a um aumento do risco de carcinoma endometrial e hiperplasia endometrial em algumas pacientes. Por esta razão, o estrogênio em combinação com o progestagênio - como em **System® Conti** - é recomendado em mulheres com útero para redução desse risco.

System® Conti não deve ser usado como anticoncepcional.

Mantenha **System® Conti** fora do alcance das crianças e animais de estimação.

Gravidez e lactação

System® Conti é contra-indicado durante a gravidez e a lactação.

Se ocorrer gravidez durante a medicação com **System® Conti**, o tratamento deve ser suspenso imediatamente.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas

Não existem dados conhecidos sobre os efeitos de **System® Conti** sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos dotados da propriedade de induzir a atividade das enzimas microsossomais hepáticas podem alterar o metabolismo dos estrogênios e dos progestogênios. Exemplos destes fármacos são: barbitúricos, hidantoínas, carbamazepina, meprobamato,

fenilbutazona, rifampicina, rifabutina e certos inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (por exemplo, nevirapina e efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como potentes inibidores das isoenzimas do citocromo P450, por contraste apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteróides. O metabolismo do fármaco pode ser afetado por preparações à base de erva de São João (*Hypericum perforatum*) que induz certas isoenzimas do citocromo P450 no fígado (por exemplo, CYP 3A4), assim como a glicoproteína-P. A indução das isoenzimas do citocromo P450 pode reduzir as concentrações plasmáticas do componente estrogênico de **System® Conti** resultando possivelmente na redução dos efeitos terapêuticos. Com a administração transdérmica, o efeito de primeira passagem no fígado é evitado e, assim, estrogênios aplicados por via transdérmica podem ser menos afetados pelos indutores de enzimas do que hormônios orais. É possível que a indução destas mesmas isoenzimas possa também reduzir as concentrações do componente progestogênico do **System® Conti** na circulação, o que pode resultar na diminuição do efeito de proteção contra hiperplasia endometrial estrogênio-induzida.

O estrógeno contido nos contraceptivos orais demonstrou diminuir significativamente a concentração plasmática da lamotrigina quando co-administrados, devido a indução da glicorunidação pela lamotrigina, o que pode reduzir o controle de convulsões. Apesar da potencial interação entre o tratamento de reposição hormonal contendo estrógeno e a lamotrigina não ter sido estudada, é esperado que interação semelhante exista, o que pode ocasionar redução no controle de convulsões em mulheres que tomam os dois medicamentos juntos. Por essa razão, o ajuste da dose da lamotrigina pode ser necessário.

Reações Adversas

Dados de estudos clínicos: A segurança de **System® Conti** foi avaliada em 196 indivíduos em 3 estudos clínicos (incluindo estudos controlados por ativo e 1 estudo de braço único). Reações adversas a medicamentos (RAMs) relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **System® Conti** são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas a medicamentos relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **System® Conti** em 3 estudos clínicos de **System® Conti**.

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	System® Conti % (n = 196)
Distúrbios do Sistema Imune	
Hipersensibilidade	1,0
Distúrbios Psiquiátricos	
Depressão	2,6
Nervosismo	2,6
Ansiedade	1,0
Insônia	1,0
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Cefaleia	8,2
Parestesia	1,0
Distúrbios Cardíacos	
Palpitações	2,6
Distúrbios Vasculares	
Hipertensão	3,6
Vasodilatação	2,6
Varizes	1,0
Distúrbios Gastrointestinais	
Dor abdominal	4,1
Náusea	2,6
Distúrbios dos Tecidos Cutâneo e Subcutâneo	
Erupção cutânea eritematosa	1,0
Distúrbios dos Tecidos Musculoesquelético e Conectivo	
Artralgia	3,1
Dor as costas	2,6
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas	
Distúrbios menstruais	7,1
Dor nas mamas	5,1
Metrorragia	3,6
Corrimento genital	1,5
Pólipo cervical	1,0
Dismenorreia	1,0
Hiperplasia endometrial	1,0
Menorragia	1,0
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração	
Reação no local de aplicação	11,7
Edema	4,1
Fatiga	3,1
Dor	1,0
Investigações	
Aumento de peso	2,0

Reações adversas a medicamentos relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com **System® Conti** (n = 196) nos dados dos estudos clínicos anteriores são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas a medicamentos relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com **System® Conti** em 3 estudos clínicos de **System® Conti**.

Classe de Sistema/Órgão
Reação Adversa
Distúrbios Psiquiátricos
Diminuição da libido
Distúrbios dos Tecidos Cutâneos e Subcutâneos
Prurido
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração
Edema generalizado

Reações adversas a medicamentos adicionais relatadas em estudos clínicos com **System**[®] (estradiol isolado) em mulheres pós-menopausa são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Reações adversas a medicamentos relatadas por indivíduos tratados com **System**[®] em 15 estudos clínicos (n = 2584) de **System**[®].

Classe de Sistema/Órgão
Reação adversa
Infecções e Infestações
Candidíase genital
Neoplasias Benignas, Malignas e Não Especificadas (incluindo cistos e pólipos)
Câncer de mama
Distúrbios do Sistema Nervoso
Tontura
Epilepsia
Distúrbios Vasculares
Trombose
Distúrbios Gastrointestinais
Diarreia
Flatulência
Distúrbios dos Tecidos Cutâneo e Subcutâneo
Erupção cutânea
Distúrbios dos Tecidos Musculoesquelético e Conectivo
Mialgia
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração
Erupção cutânea no local de aplicação*
Prurido no local de aplicação*
Eritema no local de aplicação*
Edema no local de aplicação*
Edema generalizado
Edema periférico

* Sinais/sintomas solicitados (registrados como sim/não) em 8 estudos clínicos de **System**[®] (n = 1739).

Dados de pós-comercialização

As primeiras reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com estradiol estão incluídas na Tabela 4. Nesta tabela, as frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum	≥ 1/10
Comum	≥ 1/100 e < 1/10

Incomum	$\geq 1/1000$ e $< 1/100$
Rara	$\geq 1/10000$ e $< 1/1000$
Muito rara	$< 1/10000$, incluindo relatos isolados
Desconhecida	(não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Tabela 4. Reações adversas a medicamentos identificadas durante a experiência de pós-comercialização com estradiol e noretisterona por categoria de frequência estimada a partir de taxas de relatos espontâneos.

Infecções e Infestações

Muito rara Candidíase

Neoplasias Benignas, Malignas e Não Especificadas (incluindo cistos e pólipos)

Muito rara Neoplasias de mamas, câncer endometrial

Distúrbios Psiquiátricos

Muito rara Oscilações de humor

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito rara Acidente vascular cerebral, tontura, enxaqueca

Distúrbios Vasculares

Muito rara Trombose venosa profunda

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino

Muito rara Embolia pulmonar

Distúrbios Gastrointestinais

Muito rara Distensão abdominal

Distúrbios Hepatobiliares

Muito rara Colelitíase

Distúrbios dos Tecidos Cutâneo e Subcutâneo

Muito rara Síndrome de Stevens-Johnson

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas

Muito rara Aumento das mamas

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração

Muito rara Eritema no local de aplicação, prurido no local de aplicação, erupção cutânea no local de aplicação

POSOLOGIA

System® Conti deve ser aplicado individualmente, sem interrupção, nas regiões do tronco abaixo da cintura e ser trocado 2 vezes por semana, a cada 3 a 4 dias.

Não existem dados suficientes para orientar os ajustes da dose em pacientes com lesão hepática ou renal grave.

Para o tratamento dos sintomas pós-menopausa, a menor dose efetiva deve ser utilizada. O tratamento de reposição hormonal deve prosseguir enquanto os benefícios em aliviar os sintomas superarem os riscos do tratamento de reposição hormonal.

Se um adesivo se desprender um novo adesivo deve ser aplicado imediatamente. Entretanto, o dia de troca deve ser mantido.

Crianças - System® Conti não está indicado para crianças.

MODO DE USAR

System[®] Conti deve ser aplicado em uma área limpa e seca de pele íntegra e saudável, no tronco do corpo abaixo da cintura. Cremes, loções ou talcos podem interferir nas propriedades aderentes do adesivo. O adesivo nunca deve ser aplicado nas mamas ou em regiões próximas. A área de aplicação deve ser alterada com um intervalo de pelo menos uma semana entre as aplicações em um local específico. A área de aplicação selecionada não deve estar danificada ou irritada. A área da cintura não deve ser utilizada pois pode ocorrer pressão e atrito excessivos do adesivo.

O adesivo deve ser utilizado imediatamente após a abertura do sachê. Remova uma parte da película protetora. Aplique a parte do adesivo que ficou exposta no local escolhido do corpo da extremidade para o centro; evite dobrar o adesivo. Em seguida, a segunda parte da película protetora deve ser removida e a parte adesiva aplicada. Deve-se novamente evitar dobrar o adesivo. Deve-se utilizar a palma da mão para pressionar o adesivo na pele e para adequar a temperatura do adesivo a da pele, na qual seu efeito é otimizado.

A paciente deve evitar o contato entre os dedos e a parte aderente do adesivo durante a aplicação.

Se um adesivo se desprender um novo adesivo deve ser aplicado imediatamente. Entretanto, o dia de troca deve ser mantido.

Se a paciente esquecer de trocar por um novo adesivo, o adesivo esquecido deve ser aplicado assim que lembrado. Entretanto, o dia usual para a troca dos adesivos deve ser mantido. O esquecimento de uma dose pode aumentar a probabilidade de sangramentos de escape.

Não é necessário remover o adesivo durante o banho. Contudo, recomenda-se que o adesivo seja removido antes de uma sessão de sauna e um novo adesivo aplicado imediatamente após.

Para retirar um adesivo, levante uma extremidade do mesmo e puxe suavemente da pele.

Qualquer cola remanescente na pele após a remoção do adesivo pode ser retirada por lavagem com água e sabão ou esfregando a pele com os dedos.

SUPERDOSE

Os sintomas de superdose com estrogênios e progestogênios incluem náusea, sangramento de escape, hipersensibilidade das mamas, dores abdominais e/ou distensão abdominal. Tais sintomas desaparecem com a interrupção do tratamento.

USO EM PACIENTES IDOSOS

Não existem dados suficientes sobre o uso de **System[®] Conti** em pacientes com idade acima de 65 anos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.1236.3317

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

LTS Lohmann Therapie Systeme-AG,

Lohmannstrasse 2, Andernach – Alemanha

Embalado (emb. secundária) por:

Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg, 30 - B-2340, Beerse – Bélgica

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

COMO FAZER PARA USAR System®

COMO FAZER PARA USAR SYSTEM®



1. Abra o envelope de System® rasgando-o a partir do corte em seu canto superior. Não utilize tesouras para não cortar o adesivo junto.



2. Segure o adesivo com a face protetora voltada para você. Dobre esta face até que ela comece a se desprender do adesivo na linha em S. Comece a puxar a parte protetora para se desprender do adesivo, sem tocar no mesmo.



3. Segure a camada protetora com uma das mãos. Retire metade e grude o adesivo na pele. Retire a outra metade.



4. Escolha sempre uma zona de pele logo abaixo da cintura, sem dobras, e com poucos pêlos. Nunca cole sobre os seios. Tome cuidado também para não tocar na parte adesiva.



5. Passe a palma da mão sobre System® para assegurar-se que grudou adequadamente na pele. Desta forma ele ficará fixado por um longo tempo.

Recomendações suplementares:

- Suas mãos devem estar bem secas e limpas para aplicar System®.
- Evite colocar System® em regiões da pele que estejam irritadas, ou nas quais você tenha aplicado algum creme.
- Não exponha System® diretamente ao sol.
- No momento da troca, o próximo adesivo deve ser colado em um local diferente.
- Mesmo depois do tempo recomendado de uso, o adesivo ainda contém hormônios estrógenos. Por isso, não deixe os adesivos usados ao alcance de crianças.
- Se você encontrar alguma dificuldade no uso de System®, consulte seu médico.