

(CCDS 0611)**System®
estradiol****Adesivo Transdérmico****Forma Farmacêutica e Apresentações**

System® é um adesivo transdérmico do tipo matricial.

Adesivos transdérmicos envolvidos por uma película protetora em embalagem contendo 8 adesivos.

O **System®** é um adesivo transdérmico, plano, transparente e auto-adesivo com uma superfície de 8 cm² (**System®** 25 mcg/dia), 16 cm² (**System®** 50 mcg/dia) ou 32 cm² (**System®** 100 mcg/dia), espessura de 0,1 mm, formado por duas camadas laminadas, para aplicação sobre a pele. Ele é constituído de uma matriz adesiva através da qual o estradiol é distribuído de maneira uniforme. 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 aluminizada em um dos lados, fixada à matriz adesiva e que deve ser removida antes da aplicação do adesivo à pele. Esta película protetora tem uma incisão em S que facilita a sua remoção do adesivo.

USO ADULTO**Composição**

Cada adesivo de 1,60 mg (**System®** 25 mcg/dia) contém:

estradiol hemi-hidratado..... 1,60 mg.

Quando aplicado, libera 25 mcg da substância ativa por dia.

Excipientes: Adesivo acrílico, Filme de Poliéster e Goma Guar.

Cada adesivo de 3,20 mg (**System®** 50 mcg/dia) contém:

estradiol hemi-hidratado..... 3,20 mg.

Quando aplicado, libera 50 mcg da substância ativa por dia.

Excipientes: Adesivo acrílico, Filme de Poliéster e Goma Guar.

Cada adesivo de 6,40 mg (**System®** 100 mcg/dia) contém:

estradiol hemi-hidratado..... 6,40 mg.

Quando aplicado, libera 100 mcg da substância ativa por dia.

Excipientes: 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 em local com temperatura igual ou inferior a 25°C, protegidos da luz e umidade.

Prazo de validade: Verifique na embalagem externa se o produto obedece ao prazo de validade. Não use o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial à sua saúde.

Gravidez e lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Estradiol não deve ser usado na presença de gravidez confirmada ou suspeita e de lactação.

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

Este medicamento causa malformação ao bebe durante a gravidez.

Cuidados de administração: Abra a embalagem e retire uma parte da película protetora até a incisão em S, segurando o adesivo pela borda. Enquanto estiver aplicando o adesivo, evite o contato dos dedos com a parte adesiva.

Aplique a parte adesiva imediatamente sobre uma área limpa e seca de pele íntegra e saudável, preferencialmente abaixo da cintura (no abdome, nádegas ou na parte inferior das costas), comprimindo-a firmemente durante aproximadamente 10 segundos. É aconselhável aplicar **System**[®] preferencialmente nas nádegas, pois, até o presente, a experiência demonstrou que ocorre menos irritação da pele nesta região.

Escolha um local onde haja pouca dobra da pele durante a movimentação do corpo e onde não haja forte atrito com a roupa, pois senão o adesivo não ficará bem aderido. A região escolhida deve estar seca e limpa, isenta de substâncias gordurosas (creme, loção ou talco), uma vez que, neste caso, o adesivo não adere à pele; além disto, para um melhor efeito da medicação, o adesivo não deve ser colocado em regiões que apresentam irritação local.

O adesivo não deve ser aplicado nas mamas.

Desde que o adesivo tenha sido corretamente aplicado, a paciente pode tomar banho de chuveiro e usar loções de banho de base não oleosa. Durante o banho muito quente ou

sauna, o adesivo pode descolar-se da pele. Neste caso, um novo adesivo deve ser aplicado imediatamente, mantendo o dia normal de troca.

O adesivo não pode ser exposto à luz solar.

Peça orientação ao seu médico sobre com que frequência o adesivo deve ser trocado.

A maneira mais simples é sempre trocá-lo nos mesmos dois dias da semana, por exemplo, 2ª e 5ª feiras.

Não aplique o adesivo 2 vezes seguidas em um mesmo local da pele. Após uma semana, você poderá aplicar um novo adesivo em um local já utilizado anteriormente.

Observar sempre se o adesivo está bem aderido à pele; caso esteja descolado, perdido ou inutilizado, deve ser trocado por outro. Neste caso, continue seguindo o mesmo tratamento, isto é, mantenha sempre os mesmos dias de troca. Se houver esquecimento de trocar o adesivo no dia programado, troque-o assim que puder e continue seguindo o mesmo esquema de tratamento.

Quando houver troca do adesivo, este deve ser removido, dobrado sobre a face adesiva e jogado no lixo.

O tratamento não deve ser interrompido ou alterado sem o conhecimento ou orientação do médico. 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 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.

Se ocorrer sensação de desconforto nas mamas, sangramento de escape (pequenas quantidades de sangue) persistente durante o tratamento com **System**[®] é necessário consultar seu médico.

System[®] é geralmente bem tolerado. Entretanto, assim como com outros medicamentos que contenham derivados de estrogênios, podem ocorrer reações adversas tais como: candidíase, palpitações, gases, diarreia, dor muscular e nas articulações, dor nas mamas, cólicas, inchaço, aumento de peso, dor abdominal, câncer de mama, epilepsia, trombose, câncer endometrial, humor deprimido, acidente vascular cerebral (AVC), enxaqueca, infarto, embolia pulmonar, pedra na vesícula, angioedema, aumento das mamas, , tonturas, dor de cabeça ou náuseas. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NO CASO DO SYSTEM®, MESMO OS ADESIVOS JÁ UTILIZADOS DEVEM SER ELIMINADOS E MANTIDOS FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Interação com outros medicamentos e álcool: Existem alguns medicamentos que podem interferir com **System®**, tais como barbitúricos, hidantoínas, carbamazepina, meprobamato, fenilbutazona e rifampicina.

Contraindicações: O produto está contraindicado em casos de câncer de mama ou de útero; sangramento vaginal de origem não determinada; doença grave do fígado, rim ou coração; doenças circulatórias; gravidez e amamentação, endometriose e em pessoas com fatores de risco para eventos trombóticos.

Precauções e Advertências: Estradiol não é um anticoncepcional.

Estradiol é indicado no tratamento dos sintomas decorrentes da deficiência hormonal durante a menopausa ou após a retirada dos ovários. Alguns destes sintomas são: fogachos, ressecamento da vagina, irritabilidade, desconforto ao urinar.

Siga corretamente as orientações do seu médico e o modo de usar.

Você pode tomar banho com o **System®**, mas nunca o exponha à luz solar direta.

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.

O risco relativo de ocorrência de doenças circulatórias parece aumentar quando a paciente é fumante (consumo de 15 ou mais cigarros por dia).

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 estradiol é um hormônio estrogênico natural. Ele é formado nos folículos ovarianos sob a influência da hipófise. Na mulher ele estimula os órgãos reprodutivos acessórios e provoca o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários da puberdade. Ele também é responsável pelas modificações no endométrio durante a primeira metade do ciclo menstrual. O estradiol é rápida e completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal e através da pele e mucosas. O metabolismo é fundamentalmente hepático. A excreção dos metabólitos menos ativos, principalmente estrona e estriol, se faz pela via urinária.

O **System**[®] libera estradiol na circulação, pela via transdérmica, em quantidades fisiológicas. Nas mulheres na menopausa, o **System**[®] eleva os níveis de estradiol até os níveis encontrados nas etapas inicial e intermediária da fase folicular. A via transdérmica evita o efeito da primeira passagem hepática que ocorre quando da administração oral de estrogênios. E, ao contrário do que acontece com os estrogênios orais, a estimulação da síntese de proteínas hepáticas é amplamente evitada e, conseqüentemente, não existe uma ação sobre os níveis circulantes do substrato da renina e das globulinas transportadoras dos hormônios tireoideanos, hormônios sexuais e cortisol. Os fatores de coagulação também parecem não ser afetados. O estradiol transdérmico não altera os níveis circulantes de renina.

Foi demonstrado que a administração de estradiol por via transdérmica a longo prazo (2 anos) resulta em um aumento da densidade mineral óssea, enquanto que uma diminuição significativa é observada em mulheres não tratadas. Também foi observada uma diminuição dos níveis de osteocalcina, da relação cálcio/creatinina urinária e da hidroxiprolina.

Outros estudos mostram que pequenas doses de estradiol, administradas pela via transdérmica em associação com progestogênios, são suficientes para prevenir a reabsorção óssea da menopausa. O estradiol exerce uma ação direta sobre os osteoblastos através de seus receptores e inibe, ao mesmo tempo, a reabsorção óssea.

Estudos com o estradiol têm mostrado uma diminuição significativa dos fogachos, uma melhora do índice de Kupperman e da citologia vaginal.

A tolerância local do estradiol tem sido muito boa. A matriz adesiva utilizada tem um baixo índice de irritabilidade.

Propriedades Farmacocinéticas

Em geral, os estrogênios são rapidamente absorvidos a partir do trato gastrointestinal e através da pele e mucosas. A absorção digestiva é imediata e completa. A absorção transdérmica dos estrogênios é suficiente para provocar um efeito sistêmico.

A inativação dos estrogênios é feita principalmente pelo fígado. Conseqüentemente, a limitada eficácia oral dos estrogênios é relacionada ao metabolismo de primeira passagem hepática e não a uma má absorção.

Uma certa proporção de estrogênio é excretada na bile e então reabsorvida no intestino. Durante esta circulação entero-hepática, o estradiol é rapidamente oxidado em estrona, farmacologicamente menos ativa, a qual pode, ao seu turno, ser hidrolisada para formar o estriol (também menos ativo farmacologicamente que o estradiol). O estradiol circula no sangue em associação com a globulina transportadora dos hormônios sexuais e da albumina.

Com o **System**[®], as concentrações séricas fisiológicas do estradiol são atingidas cerca de quatro horas após a aplicação sobre a pele. A partir de 10 horas os níveis séricos de

estradiol permanecem estáveis e a níveis fisiológicos durante a duração da aplicação (3 - 4 dias).

Vinte e quatro horas após a remoção do adesivo transdérmico as concentrações de estradiol retornam aos níveis basais.

INDICAÇÕES

Terapia de reposição hormonal para a correção da deficiência de estrogênio e alívio dos sintomas associados, devido a uma menopausa natural ou cirurgicamente induzida, ou seja: distúrbios vasomotores (fogachos), distúrbios uro-genitais como atrofia da uretra, distúrbios do sono, irritabilidade. Também a osteoporose decorrente da deficiência estrogênica pode ser evitada. Pacientes com o útero intacto devem receber uma suplementação de progestogênios durante o tratamento.

Ao prescrever unicamente para a prevenção da osteoporose pós-menopausa, medicamentos não estrogênicos devem ser inicialmente considerados. A terapia com **System**[®] pode ser considerada para mulheres com risco significativo de osteoporose.

CONTRAINDICAÇÕES

A) Absolutas

- Hipersensibilidade conhecida ao estrogênio 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.
- Condições trombofílicas conhecidas.
- Histórico ou diagnóstico de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar) ou história da associação destes distúrbios ao uso prévio de estrogênio.
- Doença arterial tromboembólica ativa ou em um passado recente (por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio).
- Porfiria.
- Endometriose

B) Relativas

O médico deve dar atenção especial às pacientes com os seguintes problemas:

- Doença da vesícula biliar.
- História de prurido recorrente durante a gravidez.

- Hipertensão.
- Pacientes diabéticas requerem uma monitorização por causa de relatos de uma diminuição da tolerância à glicose causada pela administração de estrogênios.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Até o presente momento, os resultados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco relativo de câncer de mama em mulheres na menopausa recebendo terapia de reposição hormonal a longo prazo. Assim, 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 serem agravadas durante o tratamento com **System**[®], 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 fluidos. 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 plasmáticos levando à pancreatite têm sido reportados com terapia de estrogênio nesta condição.
- O uso prolongado de estrogênio influencia o metabolismo do cálcio e fósforo. O uso de estrogênio deve ser feito com cautela em pacientes com doenças ósseas metabólicas associadas com hipercalcemia e em pacientes com lesão ou insuficiência renal.

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.

No uso normal, o estradiol não apresenta nenhum efeito sobre a habilidade de dirigir ou usar máquinas.

Hiperplasia endometrial

Os riscos de hiperplasia endometrial e carcinoma aumentam com a administração prolongada de estrogênio isolado em mulheres com útero. Acredita-se que o tratamento com estrogênio isolado de 1 a 5 anos em mulheres com útero pode aumentar o risco de câncer endometrial em 3 vezes (a partir do risco de vida na linha de base de cerca de 3% para uma mulher com 50 anos de idade), com efeitos persistindo por muitos anos após o término do tratamento com estrogênio. Para reduzir, mas não eliminar o risco, é recomendado que um progestagênio seja administrado ao mesmo tempo por 12 - 14 dias por ciclo em mulheres não-histerectomizadas. Embora o tratamento com progestagênio por pelo menos 10 dias por ciclo reduza o risco de hiperplasia endometrial, o que pode ser um precursor do câncer endometrial, 12 a 14 dias por ciclo é recomendado para maximizar a proteção endometrial. Tal regime sequencial de estrogênio/estrogênio-progestagênio resulta em sangramento cíclico na maioria das mulheres.

Para mulheres com um útero que não podem tolerar ou usar um progestagênio, o tratamento com estrogênio sem oposição pode ser considerado, mas monitoramento a longo prazo é recomendado, com vigilância endometrial, que pode incluir biópsias, a serem conduzidas anualmente ou antes se sangramento de escape ocorrer.

Sangramentos de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Se os sangramentos de escape aparecerem após algum tempo de tratamento, ou continuarem

após o tratamento ter sido descontinuado, a razão deve ser investigada, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir malignidade endometrial.

Estimulação com estrogênio sem oposição pode levar a transformação maligna ou pré-maligna nos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de uma terapia de reposição de progestagênio para estrogênio deve ser considerada em mulheres que foram submetidas a histerectomia devido à endometriose, especialmente se é conhecido que elas apresentam endometriose residual.

Para adesivos > 50 mcg/dia, a segurança endometrial dos progestagênios adicionados não foi demonstrada.

Câncer de mama

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

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.

Câncer de ovário

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 histerectomizadas 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.

Tromboembolismo venoso

A TRH está associada a um risco relativamente maior de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

Um estudo clínico controlado randomizado e estudos epidemiológicos encontraram um risco de 2 a 3 vezes maior para usuárias comparado com não-usuárias. Para não-usuárias, estima-se que o número de casos de TEV que irão ocorrer em um período de 5 anos é cerca de 3 por 1000 mulheres com idade entre 50 – 59 anos e 8 por 1000 mulheres com idade entre 60 - 69 anos. Estima-se que em mulheres saudáveis em uso de TRH por 5 anos, o número de casos adicionais de TEV no período de 5 anos estará entre 2 e 6 (melhor estimativa = 4) por 1000 mulheres com idade entre 50 – 59 anos e entre 5 e 15 (melhor estimativa = 9) por 1000 mulheres com idade entre 60 – 69 anos. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano de TRH do que posteriormente.

Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para TEV incluem uma história pessoal ou familiar, obesidade grave ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não há um consenso sobre o possível papel de varizes em TEV.

Pacientes com uma história de TEV ou estados trombofílicos conhecidos, têm um risco aumentado de TEV. TRH pode aumentar este risco. Histórico pessoal ou familiar forte de tromboembolismo recorrente ou abortos espontâneos recorrentes devem ser investigados para excluir uma predisposição trombofílica. Até que uma avaliação completa dos fatores trombofílicos sejam realizados ou tratamento anticoagulante seja iniciado, o uso de TRH em tais pacientes deve ser considerado como contraindicado. Estas mulheres já em tratamento com anticoagulantes requerem uma consideração cuidadosa do risco-benefício do uso de TRH.

O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado com imobilização prolongada, trauma maior ou cirurgia maior. Como em todos os pacientes pós-operatórios, atenção minuciosa deve ser dada para medidas profiláticas para prevenir TEV após cirurgia. Onde a imobilização prolongada é passível de seguir a cirurgia eletiva, particularmente cirurgia abdominal e ortopédica para membros inferiores, considerações devem ser feitas para suspender temporariamente a TRH de quatro a seis semanas antes, se possível. O tratamento não deve ser recomeçado até que a mulher esteja completamente mobilizada.

Se o TEV se desenvolver após o início do tratamento, **System**[®] deve ser descontinuado. Pacientes devem ser avisadas a contactar seus médicos imediatamente quando estiverem cientes de um potencial sintoma tromboembólico (por exemplo, inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispneia).

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.

Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Um grande estudo clínico randomizado [Women`s Health Initiative (WHI)] encontrou, como um resultado secundário, um risco aumentado de AVC em mulheres saudáveis durante o tratamento contínuo com estrogênios conjugados combinados e acetato de medroxiprogesterona (AMP). 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 risco aumentado também se estende para outros produtos para TRH.

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.

Gravidez e Lactação

O estradiol é contraindicado durante a gravidez e a lactação.

Este medicamento causa malformação ao bebe durante a gravidez.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que possam provocar a indução de enzimas hepáticas podem alterar a ação dos estrogênios. Exemplos destas drogas são: barbitúricos, hidantoínas, carbamazepina, meprobamato, fenilbutazona, rifampicina, rifabutina, bosentana e certos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (como por exemplo nevirapina e efavirenz).

O ritonavir e nelfinavir apesar de serem conhecidos como inibidores fortes de isoenzimas do citocromo P450, contraditoriamente quando usados concomitantemente com hormônios esteroides apresentam indução destas propriedades.

O metabolismo do fármaco pode ser afetado por preparações á 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 do **System**[®] resultando possivelmente na redução dos efeitos terapêuticos e sangramento não programado. 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.

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 a terapia 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.

EFEITOS COLATERAIS

Dados de estudos clínicos

A segurança de **System**[®] foi avaliada em 102 indivíduos que participaram de um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. Reações adversas ao medicamento (RAMs) relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **System**[®] e com incidência maior que em indivíduos tratados com placebo estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações Adversas ao Medicamento relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **System**[®] e com incidência maior que em indivíduos tratados com placebo em um estudo clínico, duplo-cego, controlado por placebo

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	System [®] % (n=102)	Placebo % (n=52)
Infecções e Infestações		
Candidíase genital	8,8	0
Distúrbios do Sistema Imune		
Hipersensibilidade	2,9	1,9
Distúrbios dos Sistema Nervoso		
Dor de cabeça	20,6	19,2
Tontura	1,0	0
Distúrbios Cardíacos		
Palpitações	1,0	0
Distúrbios Gastrointestinais		
Flatulência	4,9	0
Diarreia	1,0	0
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Prurido	3,9	1,9
Erupção Cutânea	2,9	0
Distúrbios dos Tecidos Musculoesquelético e Conectivo		
Mialgia	5,9	0
Artralgia	2,0	0
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e nas Mamas		
Dor nas mamas	12,7	3,9
Metrorragia	6,9	1,9
Dismenorreia	2,9	0
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração		
Dor	7,8	3,9
Edema periférico	5,9	1,9
Edema generalizado	3,9	1,9
Edema	2,9	0
Investigações		
Aumento de peso	3,9	0

Reações adversas ao medicamento não relatadas na Tabela 1 que foram relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **System**[®] (n = 2584) em 15 estudos clínicos, são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações Adversas ao Medicamento relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **System**[®] em 15 estudos clínicos de **System**[®]

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	System [®] % (n=2584)
Distúrbios Gastrointestinais	
Náusea	2,4
Dor abdominal	1,8
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração	
Erupção cutânea no local de aplicação*	20,8 [#]
Prurido no local de aplicação*	19,8 [#]
Eritema no local de aplicação*	8,5 [#]
Reação no local de aplicação	3,3
Edema no local de aplicação*	1,6 [#]

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

Porcentagens baseadas em n =1739 em 8 estudos clínicos de **System**[®].

Reações adversas relatadas por $<1\%$ dos indivíduos tratados com **System**[®] (n = 2584) nos dados do estudo clínico anterior são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Reações Adversas ao Medicamento relatadas por $<1\%$ dos indivíduos tratados com **System**[®] em 15 estudos clínicos de **System**[®]

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa
Neoplasias Benignas, Malignas e Não Especificadas (incluindo cistos e pólipos)
Câncer de mama
Distúrbios do Sistema Nervoso
Epilepsia
Distúrbios Vasculares
Trombose

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	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100$ 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 ao medicamento identificadas durante a experiência de pós-comercialização com estradiol por categoria de frequência estimada a partir de taxas de relatos espontâneos

Neoplasias Benignas, Malignas e Não Especificadas (incluindo cistos e pólipos)	
<i>Muito rara</i>	Câncer endometrial
Distúrbios Psiquiátricos	
<i>Muito rara</i>	Humor deprimido
Distúrbios do Sistema Nervoso	
<i>Muito rara</i>	Acidente vascular cerebral, enxaqueca
Distúrbios Cardíacos	
<i>Muito rara</i>	Infarto do miocárdio
Distúrbios Vasculares	
<i>Muito rara</i>	Trombose venosa profunda
Distúrbios Respiratório, Torácico e do Mediastino	
<i>Muito rara</i>	Embolia pulmonar
Distúrbios Gastrointestinais	
<i>Muito rara</i>	Distensão abdominal
Distúrbios Hepatobiliares	
<i>Muito rara</i>	Colelitíases
Distúrbios dos Tecidos Cutâneo e Subcutâneo	
<i>Muito rara</i>	Angioedema
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas	
<i>Muito rara</i>	Aumento das mamas

POSOLOGIA

O **System**[®] deve ser aplicado 2 vezes por semana. Cada adesivo utilizado deve ser removido após 3 - 4 dias e um novo adesivo aplicado. Ele pode ser utilizado de forma cíclica ou contínua.

O **System**[®] é mais frequentemente utilizado em um tratamento cíclico com ciclos de 3 semanas seguidos por um período de repouso terapêutico de 7 dias. Durante este período pode ocorrer sangramento vaginal.

O tratamento contínuo com o estradiol pode ser indicado em mulheres histerectomizadas ou no caso de manifestações severas da deficiência de estrogênios durante o período de repouso terapêutico. Nesta forma de tratamento, o uso do adesivo deve ser ininterrupto.

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

Tratamento concomitante com progestogênios:

- durante o tratamento cíclico com estradiol o uso associado de progestogênios é recomendado durante os últimos 12 a 14 dias, ou seja, começando nos dias 8 ou 10 do ciclo de 21 dias.
- durante o tratamento contínuo com estradiol a associação de progestogênios é recomendada durante 12 a 14 dias consecutivos de cada mês.

Sangramento vaginal pode ocorrer após a parada dos progestogênios durante os 2 tipos de tratamentos recomendados acima.

Crianças: System[®] não está indicado para crianças.

MODO DE USAR

Abra a embalagem e retire uma parte da película protetora até a incisão em S, segurando o adesivo pela borda. Enquanto estiver aplicando o adesivo, mantenha o menor contato possível dos dedos com a parte adesiva. Aplique a parte adesiva imediatamente sobre uma área limpa e seca de pele íntegra e saudável. System[®] não deve ser aplicado em local onde tenha sido aplicado creme, loção para o corpo ou talco.

Cada aplicação deve ser feita em um local diferente (mesmo que próximo) do adesivo anterior. Aplique o System[®] em uma parte do corpo onde não ocorram muitas dobras da pele na hora dos movimentos, por exemplo: abdome, região lombar, quadril, nádega. O System[®] nunca deve ser aplicado nas mamas. O System[®] pode permanecer no local durante o banho. Se um adesivo se desprender, um novo adesivo deve ser aplicado imediatamente.

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.

O System[®] não deve ser exposto diretamente à luz solar.

SUPERDOSE

Os relatos de ingestão de grandes doses de contraceptivos orais contendo estrogênios, por crianças, não apresentam complicações severas. Em mulheres, os sintomas de superdose são: náusea, desconforto das mamas e sangramento de escape (“spotting”).

A superdose com estradiol é pouco provável em virtude do seu modo de administração, mas, se for necessário, os efeitos podem ser revertidos com a remoção do adesivo.

Uso em Pacientes Idosos

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Reg. MS-1.1236.3336

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira CRF-SP N° 12.304

Lote, Data de Fabricação e Validade: Vide Cartucho.

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-cilag.com.br

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 pelos. 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.