

SYSTEM[®] SEQUI
(estradiol / estradiol e acetato de noretisterona)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Adesivos

3,2 mg / 3,2 mg / 11,2 mg

MODELO DE BULA (CCDS 0913)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Adesivos Transdérmicos (Esquema Combinado Sequencial)

System® Sequi

estradiol – **Adesivo 1**

estradiol e acetato de noretisterona – **Adesivo 2**

APRESENTAÇÕES

System® Sequi é uma combinação de um adesivo transdérmico de estradiol do tipo matricial e um adesivo transdérmico de estradiol/acetato de noretisterona do tipo matricial (regime sequencial).

Embalagem contendo 8 adesivos transdérmicos embalados individualmente em sachês de papel hermeticamente fechados, com revestimento interno de alumínio. Cada embalagem contém 4 adesivos **System® Sequi – Adesivo 1** (estradiol) e 4 adesivos **System® Sequi – Adesivo 2** (estradiol e acetato de noretisterona).

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada **Adesivo transdérmico 1** contém 3,2 mg de estradiol, que corresponde, após aplicação, a uma liberação de 50 mcg de estradiol por dia.

Cada **Adesivo transdérmico 2** contém 3,2 mg de estradiol e 11,2 mg de acetato de noretisterona, que corresponde, após aplicação, a uma liberação de 50 mcg de estradiol e de 170 mcg de acetato de noretisterona por dia.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Nos tratamentos de reposição hormonal para alívio dos sintomas menopáusicos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

O componente estrogênico de um tratamento de reposição hormonal, seja oral ou transdérmico, é o mais efetivo no tratamento de fogachos. Em mulheres não hysterectomizadas, o tratamento com estrogênios é combinado com progestagênios para reduzir os riscos de hiperplasia endometrial e carcinoma associado aos estrogênios.

A eficácia de **System® Sequi** no alívio dos sintomas pós-menopausa foi estabelecida em três estudos com mulheres saudáveis, pós-menopáusicas (M92-029, CC2607-T-103 e ESNTTS-HRT-107). Os sintomas de fogachos foram registrados diariamente no prontuário do paciente.

O estudo M92-029 foi um estudo Fase II, aberto, realizado em 12 mulheres pós-menopáusicas, randomizadas para o tratamento com **System® Sequi** durante seis ciclos de 28 dias (aproximadamente 5,5 meses). Para aqueles indivíduos que possuíam fogachos no início do estudo (n=8), a média diária de número de fogachos reduziu ao longo do tempo, de 3,7 fogachos por dia para 0,3 fogachos por dia, durante o Ciclo 6.

O estudo CC 2607-T-103 foi um estudo Fase III, aberto, em que 153 mulheres pós-menopáusicas com útero intacto foram randomizadas para o tratamento com **System® Sequi** durante treze ciclos de 28 dias (12 meses). O grupo referência (n=153) recebeu tratamento contínuo com adesivo transdérmico contendo estradiol (3,2 mg) com noretisterona via oral (1 mg) ou didrogesteron (20 mg) por ao menos

14 dias de cada ciclo. O número médio de fogachos por dia diminuiu significativamente ao longo do tempo nos indivíduos tratados com **System® Sequi**, de 4,3 fogachos por dia no início do estudo, para 0,3 fogachos por dia durante 13 ciclos ($p<0,001$). A incidência de indivíduos relatando ausência de fogachos aumentou de 17,2% no primeiro ciclo para 72,3% no 13º Ciclo nos indivíduos tratados com **System® Sequi**. Respostas semelhantes foram observadas no grupo referência que recebeu adesivo transdérmico de estradiol e progestagênio oral. A supressão da proliferação endometrial, que pode ser avaliada pela espessura do endométrio e pela histologia do mesmo, foi também semelhante entre o grupo de **System® Sequi** e no regime do grupo referência.

O estudo ESNTTS-HRT-107 foi um estudo Fase III, aberto, de continuação ao estudo CC 2607-T-103 para os indivíduos que haviam completado os 12 meses de tratamento (excluindo-se o grupo referência). Cento e quatro mulheres pós-menopáusicas com útero intacto foram inscritas para continuar o tratamento com **System® Sequi** por mais 13 ciclos de 28 dias (12 meses). A diminuição do número médio de fogachos ao dia que foi observada no estudo CC 2607-T-103 após 12 meses de tratamento, foi mantida após 24 meses de tratamento (média de 0,2 fogachos por dia durante o Ciclo 26). O aumento na porcentagem de indivíduos com ausência de fogachos diários também foi mantida após 24 meses de tratamento (75,0% dos indivíduos durante o Ciclo 26). Alterações no status do endométrio, que podem ser avaliadas pela histologia do endométrio e a espessura deste, após 24 meses de tratamento foram consistentes com aquelas observadas após 12 meses de tratamento no estudo CC 2607-T-103.

Referências

1. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. JAMA 2004;291(13):1610-1620.
2. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst. Rev. 2009 Apr 15;(2):CD000402.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

System® Sequi é uma combinação de um adesivo transdérmico de estradiol do tipo matricial e um adesivo transdérmico de estradiol/acetato de noretisterona do tipo transdérmico (regime sequencial).

O hormônio ativo de **System® Sequi – Adesivo 1**, o 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 esteroides, o estradiol se difunde livremente para o interior das células-alvo, onde se liga a moléculas 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 proteica 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 menopausais 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 que se 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 e na perda de massa óssea.

Em mulheres pós-menopáusicas, **System® Sequi** aumenta o estradiol a níveis foliculares iniciais, com uma consequente 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 associado com um aumento de câncer endometrial. Há, também, evidências de que o tratamento adjuvante com progestagênios protege contra o câncer endometrial determinado pelos estrogênios. Portanto, as mulheres com útero intacto devem receber um tratamento de reposição hormonal combinando estrogênios com progestagênios.

O acetato de noretisterona, contido no **System® Sequi – Adesivo 2**, 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 decorrentes da 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

Em um estudo randomizado em que 153 mulheres pós-menopáusicas receberam **System® Sequi** por 1 ano (13 períodos de tratamento de 28 dias), 88% de mulheres apresentaram sangramento, 6,5% eram amenorreicas, e 5% tiveram apenas sangramento de escape (porcentagens somam > 100% devido ao arredondamento). Das mulheres que apresentaram sangramento, 55% tiveram episódios de sangramento irregular a cada período de tratamento. O número médio de dias de sangramento/ano foi de 48.

Ao final do estudo, o número médio reportado de ondas de calor/dia diminuiu significativamente (em 90%) a partir do reportado durante o período de pré-tratamento ($P < 0,001$). 80% das mulheres não reportaram ondas de calor. Menos que 2% das mulheres descontinuaram o estudo por controle inadequado dos sintomas vasomotores.

A adição transdérmica de progestagênio, em combinação contínua ou sequencial, parece ser efetiva e uma alternativa segura ao progestagênio adjuvante sequencial no tratamento dos sintomas da menopausa.

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 o efeito sistêmico do produto.

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 após 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® Sequi – Adesivo 1**, 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 transdérmico, indicando o efeito de depósito cutâneo do produto. A aplicação múltipla de **System® Sequi – Adesivo 1** resultou em pouco ou nenhum acúmulo do estradiol na circulação sistêmica. Níveis circulatórios mais altos de estradiol foram obtidos com o **Adesivo 1**. Ambas as formulações foram eficazes em atingir concentrações séricas de estradiol típicas das mulheres pré-menopáusicas.

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® Sequi – Adesivo 2**, 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 transdérmico. Uma razão média próxima a 1 foi também mantida durante o período completo de aplicação de 3,5 dias de **System® Sequi – Adesivo 1**.

O acetato de noretisterona é rapidamente hidrolisado em progestagênio ativo, noretisterona. Após administração oral, a noretisterona está sujeita a pronunciado metabolismo de primeira passagem, que reduz sua biodisponibilidade. A liberação transdérmica 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 tetra-hidroesteroides estereoisômeros, o derivado 5beta-,3alfa-hidróxi 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 do adesivo transdérmico **System® Sequi – Adesivo 2** verificou-se que as concentrações de noretisterona, 1 dia após a aplicação, elevaram-se para um nível de estado de equilíbrio médio de ~199 pg/mL. Após aplicação múltipla, concentrações séricas médias de estado de equilíbrio 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 transdérmico. A meia-vida sérica de ~15 horas foi determinada após remoção do adesivo transdérmico, indicando o efeito de depósito cutâneo do produto. Como era esperado a partir da liberação transdérmica de muitos produtos, apenas um aumento transitório e limitado das concentrações séricas médias da noretisterona foi observado após aplicação múltipla do adesivo transdérmico.

Dados pré-clínicos de segurança

O estradiol e o acetato de noretisterona, que têm sido usados na prática mundialmente por muitos anos, têm monografia em várias farmacopeias, têm uso médico bem estabelecido e eficácia reconhecida e nível de segurança aceitável. O estradiol é o estrogênio natural em seres humanos e em animais. O etinilestradiol (EE), um estrogênio sintético amplamente usado, é muito semelhante ao estradiol em termos de ação estrogênica, mas de maior potência e, portanto, potencialmente mais tóxico que o estradiol. Estudos de toxicidade aguda de EE foram realizados em camundongos, ratos e cães. A DL50 em ratos foi calculada como 5,3 g/kg para machos e 3,2 g/kg para fêmeas. No cão, após dose única de até 5,0 g/kg não foi observada mortalidade. Estas doses representam aproximadamente 50.000 a 78.000 vezes a dose clínica projetada. Em estudos crônicos e de carcinogenicidade de estrogênios em roedores, uma exacerbação dos efeitos farmacológicos é observada. Em estudos de toxicidade de administração crônica, as diferenças entre as espécies referentes à regulação hormonal e o metabolismo são cruciais. Portanto, a extrapolação de estudos em animais para a situação em humanos requer cuidadosa consideração das diferenças de espécies. O estradiol não induziu aberrações cromossômicas em células da medula óssea de camundongos tratados in vivo. Nucleotídeos incomuns foram encontrados em

DNA de rim de hamsters tratados. Ele induziu micronúcleos, mas não estado de aneuploide, aberrações cromossômicas ou trocas de cromátides irmãs em células humanas in vitro. Em células de roedores, ele induziu o estado de aneuploide e síntese não programada de DNA, mas não foi mutagênico e não induziu quebras de bandas de DNA ou trocas de cromátide irmã. Ele não foi mutagênico para bactérias. Há vários estudos que mostram os efeitos embriotóxicos da estrona em ratos e camundongos e redução da fertilidade dose-dependente em ratos. Estes efeitos estão conectados, evidentemente, com a ação hormonal. O acetato de noretisterona é rapidamente hidrolisado para o progestagênio ativo, noretisterona (NETA). Estudos agudos de NETA não mostraram toxicidade evidente. Após administração subcrônica e crônica de doses repetidas em camundongos (1,5 anos), cães (7 anos) e macacos (10 anos), os resultados mostraram efeitos hormonais típicos. Em um estudo perinatal e pós-natal em ratos, retardo de crescimento foi evidente na geração F1. Embriotoxicidade, mas sem teratogenicidade significativa foi observada em coelhos ou ratos que receberam doses de 1,4 a 3,5 mg/kg. Estudos agudos e subcrônicos da associação, em várias proporções de NETA:EE foram conduzidos em camundongos, ratos e cães. As DL50 calculadas foram muito altas (g/kg), indicando toxicidade muito baixa. Em estudos subcrônicos em ratos (14 dias), em doses até 250 vezes a dose proposta em humanos, nenhuma lesão foi atribuída ao composto em teste, exceto por hiperplasia endometrial muito leve na maior dose testada. Outros estudos subcrônicos em ratos (30 dias) e cães (8 dias) não mostraram sintomas indicativos de toxicidade induzida pelo fármaco. Estudos crônicos em várias espécies (2 anos em ratos, 1,5 anos em camundongos, 7 anos em cadelas, 10 anos em macacas) mostraram efeitos farmacológicos atípicos exagerados de esteroides hormonais. Estes efeitos foram: maior incidência de hepatomas dose-relacionados em ratos, aumento de tumores hipofisários em camundongos, maior incidência de neoplasia mamária, alopecia, alteração da fisiologia genital e alguns valores sanguíneos alterados em cães e em macacos; não foi observado nenhum sinal de toxicidade específica do fármaco ou mortalidade. Um carcinoma de célula de transição da bexiga em camundongo que recebeu doses altas, e tumores urinários não-metastáticos em dois cães tratados com doses altas de NETA:EE são considerados como específicos da espécie, uma vez que não há indicação, pela experiência a longo prazo em humanos, que potencial semelhante exista em seres humanos. Estudos adicionais de toxicidade que incluem estudos de tolerância local em coelhos e estudos de sensibilização dérmica em cobaias foram conduzidos para suportar o registro de **System® Sequi**. Estes estudos indicam que o **Adesivo 2** causou irritação cutânea local leve. É reconhecido que estudos de teste em coelhos são mais que preditivos de irritação cutânea que ocorre em humanos. O **Adesivo 2** mostrou-se um sensibilizante fraco para o modelo em cobaia. A experiência de estudos clínicos com duração de TDS por mais de um ano não revelou evidência de potencial sensibilizante clinicamente relevante em seres humanos.

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.

Antes do início e periodicamente durante o tratamento de reposição hormonal com estrogênios, recomenda-se submeter a paciente a completo exame físico e ginecológico. Deve-se obter minucioso histórico médico e familiar da paciente. O sangramento de escape repetido, o 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 em longo prazo.

Evidências relacionadas ao risco associado com o tratamento de reposição hormonal 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® Sequi**, 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 muito forte;
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- História de hiperplasia endometrial;
- Epilepsia;
- Mastopatia.

Condições que requerem monitoramento enquanto em tratamento com estrogênio:

- O 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. Casos raros 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 o tratamento de reposição hormonal, 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 tratamento de reposição hormonal 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. O tratamento de reposição hormonal, especialmente tratamento com estrogênio-progestagênio combinados, aumenta a densidade das imagens mamográficas que podem adversamente afetar a detecção radiológica do câncer de mama.

Câncer Ovariano

Câncer de ovário é muito mais raro que câncer de mama. O uso prolongado (pelo menos 5 a 10 anos) de tratamento de reposição hormonal com produtos contendo apenas estrogênio 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 tratamento de reposição hormonal combinados podem conferir um risco similar, ou um pouco menor.

Tromboembolismo venoso

O tratamento de reposição hormonal está relacionado com um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso, ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Um estudo randomizado controlado e estudos epidemiológicos encontraram risco duas a três vezes maior em usuárias comparado às não usuárias. Para não usuárias, estima-se que o número de casos de tromboembolismo que ocorrerá ao longo de um período de 5 anos é de cerca de 3 por 1000 mulheres com idade entre 50 e 59 anos e 8 por 1000 mulheres com idade entre 60 e 69 anos. Estima-se que em mulheres saudáveis que usam tratamento de reposição hormonal por 5 anos, o número de casos adicionais de tromboembolismo durante um período de 5 anos ocorrerá entre 2 e 6 (melhor estimativa = 4) por 1000 mulheres com idade entre 50 e 59 anos e entre 5 e 15 (melhor estimativa = 9) por 1000 mulheres com idade entre 60 e 69 anos. A ocorrência de tais eventos é mais provável no primeiro ano de tratamento de reposição do que nos próximos anos.

Fatores de risco geralmente reconhecidos para tromboembolismo venoso incluem história pessoal ou familiar, obesidade severa ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) 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. Histórico pessoal ou familiar importante de tromboembolismo recorrente ou abortos espontâneos recorrentes devem ser investigados 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 visto como contraindicado. 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 mobilizar-se completamente.

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

Doença arterial coronariana (DAC)

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

Tratamento com estrogênio-progestagênio combinados: O risco relativo de DAC durante o tratamento de reposição hormonal 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.

r.

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 terapia de reposição hormonal, é estimado que o número de casos de acidente vascular cerebral que irão ocorrer após um período de 5 anos é cerca de 3 por 1000 mulheres com idade entre 50 e 59 anos e 11 por 1000 em mulheres com idade entre 60 e 69 anos. É estimado que para mulheres que usam estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona por 5 anos, o número de casos adicionais estará entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1) por 1000 usuárias com idade entre 50-59 anos e 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 se estende aos outros produtos de tratamento de reposição hormonal.

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

Demência

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

Outras condições

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® Sequi** - é recomendado em mulheres com útero intacto para redução desse risco.

System® Sequi não deve ser usado como anticoncepcional. Mantenha **System® Sequi** fora do alcance das crianças e animais de estimação.

Gravidez e lactação

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem dados conhecidos sobre os efeitos de **System® Sequi** sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos dotados da propriedade de induzir a atividade das enzimas microsossomais hepáticas podem alterar o metabolismo dos estrogênios e dos progestagênios. Exemplos destes fármacos são: barbitúricos, hidantoínas, carbamazepina, meprobamato, rifampicina, rifabutina e certos inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (por exemplo, nevirapina e efavirenz).

O ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como potentes inibidores das isoenzimas do citocromo P450, por contraste apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides. 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 do **System® Sequi**, possivelmente resultando 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. É possível que a indução destas mesmas isoenzimas possa também reduzir as concentrações do componente progestagênico do **System® Sequi** na circulação, o que pode resultar na diminuição do efeito de proteção contra hiperplasia endometrial estrogênio-induzida.

Os contraceptivos orais que contêm estrogênio diminuem significativamente a concentração plasmática da lamotrigina quando coadministrados, devido à indução da glicuronidação da lamotrigina, o que pode reduzir o controle de convulsões. Apesar da potencial interação entre o tratamento de reposição hormonal contendo estrogênio 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.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **System® Sequi** em temperatura inferior a 25°C.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Aspecto físico

Os adesivos transdérmicos são planos, com área superficial de 16 cm², espessura de 0,1 mm, formados 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. No **Adesivo 1** este sistema é protegido por uma película aluminizada e no **Adesivo 2** por uma película de poliéster transparente, as quais devem ser removidas antes da aplicação do adesivo à pele. Estas películas são fixadas à matriz adesiva e têm uma incisão em S para facilitar a sua remoção.

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

Cada **Adesivo 1** tem marcado no centro de sua margem menor, no lado externo do filme posterior: CE50.

Cada **Adesivo 2** tem marcado no centro de sua margem menor, no lado externo do filme posterior: CEN1.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

System® Sequi 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 podem 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 à 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 equivalente, **Adesivo 1** ou **Adesivo 2**, deve ser aplicado imediatamente. Entretanto, o dia de troca deve ser mantido.

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.

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.

Nas primeiras duas semanas de uso de **System® Sequi**, o **Adesivo 1** deve ser aplicado e substituído duas vezes por semana. Durante as duas semanas seguintes de tratamento com **System® Sequi**, proceder da maneira já descrita usando o **Adesivo 2**. A paciente deve, então, recomeçar o ciclo com uma nova caixa de **System® Sequi**.

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.

Posologia

System® Sequi deve ser aplicado individualmente, na seguinte sequência: 4 adesivos **System® Sequi – Adesivo 1** seguidos por 4 adesivos **System® Sequi – Adesivo 2**. Este ciclo deve ser repetido sem interrupção.

Nas primeiras duas semanas de uso de **System® Sequi**, o **Adesivo 1** deve ser aplicado e substituído duas vezes por semana, a cada 3-4 dias, nas regiões do tronco abaixo da cintura. Durante as duas semanas seguintes de tratamento com **System® Sequi**, proceder da maneira já descrita usando o **Adesivo 2**. A paciente deve, então, recomeçar o ciclo com uma nova caixa de **System® Sequi**.

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

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.

É importante que o adesivo transdérmico seja usado na sequência correta para assegurar o ciclo menstrual regular. A maioria das pacientes apresenta sangramento vaginal após o início do tratamento com progestagênios.

Se um adesivo se desprender um novo adesivo equivalente, **Adesivo 1** ou **Adesivo 2**, deve ser aplicado imediatamente. Entretanto, o dia de troca deve ser mantido.

Quando aplicado, o **Adesivo 1** libera 50 mcg de estradiol por dia e o **Adesivo 2** libera 50 mcg de estradiol e 170 mcg de noretisterona por dia.

Uso em crianças

Bula submetida em 18/12/2013.

System® Sequi não é indicado para crianças.

Uso em pacientes idosos

Não existem dados suficientes sobre o uso de **System® Sequi** em pacientes acima de 65 anos.

Insuficiência renal

Não existem dados suficientes para ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal severa.

Insuficiência hepática

Não existem dados suficientes para ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática severa.

Este medicamento não deve ser cortado.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de estradiol e acetato de noretisterona com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com estradiol e acetato de noretisterona não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança de **System® Sequi** foi avaliada em 165 indivíduos em 2 estudos clínicos controlados por controle ativo. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **System® Sequi** são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **System® Sequi** em 2 estudos clínicos de **System® Sequi**.

Classe de Sistema/Órgão Reação adversa	System® Sequi % (N=165)
Distúrbios Psiquiátricos	
Depressão	5,5
Insônia	3,6
Nervosismo	2,4
Instabilidade emocional	1,2
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Cefaleia	7,9
Distúrbios Vasculares	
Hipertensão	4,2
Distúrbios Gastrointestinais	
Dor abdominal	4,9
Distúrbio gastrointestinal	1,8
Náusea	1,8
Distúrbios dos Tecidos Cutâneo e Subcutâneo	
Prurido	1,2
Erupção cutânea eritematosa	1,2
Distúrbios dos Tecidos Musculoesquelético e Conectivo	
Artralgia	2,4
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas	
Dor nas mamas	6,1
Menorragia	3,0
Dismenorreia	1,2
Distúrbio menstrual	1,2
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração	
Reação no local de aplicação	14,6
Edema	2,4
Mal-estar	1,8
Investigações	
Aumento de peso	3,0

Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos (n = 165) tratados com **System® Sequi** nos estudos clínicos anteriores são apresentados na Tabela 2.

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

Classe de Sistema/Órgão
Reação adversa
Neoplasias Benignas, Malignas e Não Especificadas (incluindo cistos e pólipos)
Câncer de mama em mulheres
Fibroadenoma de mama
Distúrbios Psiquiátricos
Diminuição da libido
Aumento da libido
Distúrbios do Sistema Nervoso
Distúrbio de atenção
Tontura
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas
Hiperplasia endometrial
Metrorragia
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração
Fadiga

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

Tabela 3. Reações adversas 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 Imune

Hipersensibilidade

Distúrbios do Sistema Nervoso

Epilepsia

Distúrbios Cardíacos

Palpitações

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

Dor

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

Dados de pós-comercialização

As reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com estradiol e noretisterona por categoria de frequência estimada a partir de taxas de relatos espontâneos.

Reação muito rara (< 1/10.000):

Infecções e Infestações: candidíase;

Neoplasias Benignas, Malignas e Não Especificadas (incluindo cistos e pólipos): câncer endometrial;

Distúrbios do Sistema Imune: hipersensibilidade;

Distúrbios Psiquiátricos: oscilações de humor;

Distúrbios do Sistema Nervoso: acidente vascular cerebral, enxaqueca, parestesia;

Distúrbios Cardíacos: palpitações;

Distúrbios Vasculares: trombose venosa profunda;

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e o Mediastino: embolia pulmonar;

Distúrbios Gastrointestinais: distensão abdominal;

Distúrbios Hepatobiliares: coledoclitíase;

Distúrbios dos Tecidos Cutâneo e Subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson;

Distúrbios Musculoesqueléticos, do Tecido Conectivo e Ossos: dor nas costas,

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas: aumento das mamas;

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: eritema no local de aplicação, prurido no local de aplicação e erupção cutânea no local de aplicação.

Bula submetida em 18/12/2013.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Os sintomas de superdose com estrogênios e progestagênios incluem náusea, sangramento de escape, hipersensibilidade das mamas, dores abdominais e/ou distensão abdominal.

Tratamento

Tais sintomas desaparecem com a interrupção do tratamento.

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

DIZERES LEGAIS

MS-1.1236.3315

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

Andernach - Alemanha

Embalado (emb. secundária) por:

Janssen Pharmaceutica N.V.

Beerse - Bélgica

Importado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA,

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

® Marca Registrada

Venda sob Prescrição Médica.

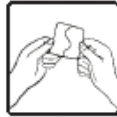


Bula submetida em 18/12/2013.

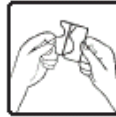
COMO FAZER PARA USAR SYSTEM®



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 grudeu 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.

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2013	N/A	Inclusão inicial de texto de bula no bulário eletrônico.

Bula submetida em 18/12/2013.