

SYSTEM[®] CONTI
(estradiol e acetato de noretisterona)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Adesivos

3,2 mg / 11,2 mg

MODELO DE BULA (CCDS 0611)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Adesivos Transdérmicos (Esquema combinado contínuo)

System[®] Conti

estradiol e acetato de noretisterona

APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo 8 adesivos transdérmicos de 3,2 mg de estradiol hemi-hidratado (equivalente a 3,1 mg de estradiol) e 11,2 mg de acetato de noretisterona, embalados individualmente em sachês de papel hermeticamente fechados, com revestimento interno de alumínio. **System[®] Conti** é um adesivo transdérmico do tipo matricial.

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada adesivo transdérmico contém 3,2 mg de estradiol hemi-hidratado (equivalente a 3,1 mg de estradiol) e 11,2 mg de acetato de noretisterona, 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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Syten® Conti é indicado 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-histerectomizadas, o tratamento com estrogênios é combinado com progestagênios para reduzir os riscos de hiperplasia endometrial e carcinoma associado aos estrogênios.

A eficácia de **Syten® Conti** 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 da menopausa (fogachos) foram registrados diariamente na ficha do paciente.

O estudo M92-029 foi um estudo Fase II, aberto, realizado em 12 mulheres pós-menopáusicas, randomizadas para o tratamento com **Syten® Conti** durante seis ciclos de 28 dias (aproximadamente 5,5 meses). Para aqueles indivíduos que possuíam fogachos no início do estudo (n=6), a média diária de número de fogachos reduziu ao longo do tempo, de 2,9 fogachos por dia para 0,1 fogachos por dia, durante o ciclo 6.

O estudo CC 2607-T-103 foi um estudo Fase III, aberto, em que 154 mulheres pós-menopáusicas com útero intacto foram randomizadas para o tratamento com **Syten® Conti** 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 **Syten® Conti**, de 3,9 fogachos por dia no início do estudo, para 0,4 fogachos por dia durante o ciclo 13 ($p<0,001$). A incidência de indivíduos relatando ausência de fogachos aumentou de 15,8% no primeiro ciclo para 68,0% durante o ciclo 13 nos indivíduos tratados com **Syten® Conti**. Respostas semelhantes foram observadas no grupo referência que recebeu adesivo transdérmico de estradiol e progestagênio oral. A supressão da proliferação endometrial, avaliada pela espessura do endométrio e pela histologia do mesmo, foi estatística e significativamente melhor com o uso de **Syten® Conti** do que 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 o grupo referência). Setenta e cinco mulheres pós-menopausa com útero intacto foram inscritas para continuar o tratamento com **Syten® Conti** por mais 13 ciclos de 28 dias (12 meses). A diminuição do número médio de fogachos ao dia que foi observado 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 26 ciclos). O aumento na porcentagem de indivíduos com ausência de fogachos diários também foi mantida após 24 meses de tratamento (73,4% dos indivíduos durante 26 ciclos). 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

System® Conti contém estradiol hemi-hidratado (17-beta-estradiol), que é um estrogênio preparado sinteticamente e acetato de noretisterona, o éster acetato ou noretisterona, que é uma progestina sintética.

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 esteroides, 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 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 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 ligadora da 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 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® 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-menopáusicas 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 hormônio para tratamento de reposição 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 interconversíveis 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 média de pico sérico de estradiol 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 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 transdérmico.

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 5-beta-,3-alfa-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 estado de equilíbrio 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. 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, usados na prática clínica mundialmente há muitos anos, com monografia em várias farmacopeias; tem uso médico bem estabelecido, eficácia reconhecida e nível de segurança aceitável. O estradiol é o estrogênio natural em seres humanos e 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, é observada uma exacerbação dos efeitos farmacológicos. 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 entre as 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, induziu aneuploidia 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 ativo progestagênio, noretisterona (NETA). Estudos agudos de NETA não mostraram toxicidade evidente. Após administração de doses repetidas subcrônica e crônica 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 (faixa de 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 camundongo, 7 anos em cadelas, 10 anos em macacas) mostraram efeitos farmacológicos típicos 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 porquinho-da-índia foram conduzidos para suportar o registro de **System[®] Conti**. Estes estudos indicam que **System[®] Conti** causou irritação cutânea local leve. É reconhecido que estudos de teste em coelhos são mais que preditivos de irritação cutânea do que em humanos. **System[®] Conti** mostrou-se um sensibilizante fraco para o modelo em porquinho-da-índia. A experiência de estudos clínicos com duração de administração transdérmica 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.

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).

Gravidez e lactação

System[®] Conti é contraindicado durante a gravidez e a lactação.

System[®] Conti deve ser suspenso imediatamente na ocorrência de gravidez durante o tratamento.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Antes de iniciar e periodicamente durante o tratamento de reposição hormonal com estrogênios, recomenda-se submeter a paciente a exame físico e ginecológico completo. 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 uma 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® 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;
- Lúpus 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. 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 também, 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

O tratamento de reposição hormonal está relacionado a um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso, isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Um estudo randomizado controlado e estudos epidemiológicos encontraram risco duas a três vezes maiores em usuárias, comparado com as não usuárias. Para as não usuárias, estima-se que o número de casos de trombose venosa profunda que ocorrerá ao longo de 5 anos é de cerca de 3 a cada 1.000 mulheres, com idade entre 50 e 59 anos e 8 a cada 1.000 mulheres, com idade entre 60 e 69 anos. Estima-se que em mulheres saudáveis que usam o tratamento de reposição hormonal por 5 anos, o número adicional de casos de trombose venosa profunda, ao longo de 5 anos, será entre 2 e 6 (melhor estimativa = 4) a cada 1.000 mulheres com idade entre 50 e 59 anos e entre 5 e 15 (melhor estimativa = 9) a cada 1.000 mulheres com idade entre 60 e 69 anos. A ocorrência de tais eventos é mais provável no primeiro ano do tratamento de reposição hormonal.

Fatores de risco geralmente reconhecidos para tromboembolismo venoso incluem história pessoal ou familiar, obesidade grave ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) 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 contribuir para 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 contraindicada. 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 às 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 terapia, **System® Conti** 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 da artéria coronária (DAC)

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 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 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.

Acidente vascular cerebral (AVC)

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 acidente vascular cerebral (AVC) que irão ocorrer após um período de 5 anos é cerca de 3 por 1.000 mulheres com idade, entre 50 e 59 anos e 11 por 1.000 em mulheres, com idade entre 60 e 69 anos. É estimado que para mulheres que usam estrogênios conjugados e medroxiprogesterona por 5 anos, o número de casos adicionais estará entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1) por 1000 usuárias, com idade entre 60 e 69 anos e entre 1 e 9 (melhor estimativa = 4) por 1000 usuárias, com idade entre 60 e 69 anos. Não se sabe se o aumento do risco também se estende aos outros produtos de tratamento de reposição hormonal.

O 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 algumas 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 contraindicado durante a gravidez e a lactação.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

Não existem dados conhecidos sobre os efeitos de **System® Conti** sobre a capacidade 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 progestagênios. Exemplos destes fármacos são: barbitúricos, hidantoínas,

carbamazepina, meprobamato, 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 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 de **System® Conti** 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. É possível que a indução destas mesmas isoenzimas possa também reduzir as concentrações do componente progestagênico do **System® Conti** na circulação, o que pode resultar na diminuição do efeito de proteção contra hiperplasia endometrial estrogênio-induzida.

O estrogênio contido nos contraceptivos orais demonstrou diminuir significativamente a concentração plasmática da lamotrigina quando coadministrados, devido a 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 exista uma interação semelhante, 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® Conti** em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Não refrigerar.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir 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

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.

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[®] 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. 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 se 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.

Para retirar um adesivo, levante uma extremidade do mesmo e puxe suavemente da pele(veja “Como fazer para usar **System[®]**”).

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[®] 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.

System[®] Conti tem uma área de superfície de 16 cm² e contém 3,2 mg de estradiol hemi-hidratado, correspondendo a uma liberação nominal de 50 mcg de estradiol por 24 horas e 11,2 mg de acetato de noretisterona, que corresponde a liberação nominal de 170 mcg de acetato de noretisterona por 24 horas.

Cada adesivo libera aproximadamente 6% da quantidade total de estradiol (aproximadamente 200 mcg) e acetato de noretisterona (aproximadamente 680 mcg) durante um período de 4 dias de uso. Mais de 90% da quantidade estradiol e acetato de noretisterona permanecem no adesivo no momento da remoção (após 3 ou 4 dias). O excesso na quantidade dos ativos é necessária para facilitar a liberação controlada durante os 3 ou 4 dias em que o adesivo é utilizado. Não se espera que a taxa de liberação permaneça constante além dos 3 a 4 dias ou até a carga do adesivo ser completamente liberada. O tempo de liberação total do adesivo não foi estudado.

Uso em crianças

System[®] Conti não está indicado para crianças.

Uso em pacientes idosas

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

Este medicamento não deve ser cortado.

REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

A segurança de **System[®] Conti** foi avaliada em 196 indivíduos em 3 estudos clínicos (incluindo dois 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 nas 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
Fadiga	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 = 2.584) 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 periférico

* Sinais/sintomas solicitados (registrados como sim/não) em 8 estudos clínicos de **System**[®] (n = 1.739).

Dados de pós-comercialização

As primeiras reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com estradiol estão apresentadas a seguir. 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)

As seguintes reações adversas a medicamentos foram 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 (< 1.0000 , incluindo relatos isolados):

Infecções e Infestações: candidíase;

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

Distúrbios Psiquiátricos: oscilações de humor;

Distúrbios do Sistema Nervoso: acidente vascular cerebral, tontura, enxaqueca.

Distúrbios Vasculares: trombose venosa profunda;

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino: embolia pulmonar;

Distúrbios Gastrointestinais: distensão abdominal;

Distúrbios Hepatobiliares: colelitíase;

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

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, erupção cutânea no local de aplicação.

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

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

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

DIZERES LEGAIS

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,

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

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

Venda sob Prescrição Médica.



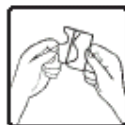
COMO FAZER PARA USAR SYSTEM®



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.

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
017930/11-2	Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	05/01/2011	13/09/2013	Aprovação por Ofício de modelo proposto de bula conforme RDC 47/09.