

System[®] Conti
(estradiol hemi-hidratado e
acetato de noretisterona)

Farma Vision Imp. e Exp. De Medicamentos LTDA

Adesivos
Transdérmicos

50mcg de estradiol hemi-hidratado e 170 mcg de
acetato de noretisterona / dia

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

System® Conti
estradiol hemi-hidratado e
acetato de
noretisterona

APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo 8 adesivos transdérmicos de 3,2 mg de estradiol hemi-hidratado (correspondente a 3,1 mg de estradiol) e 11,2 mg de acetato de noretisterona (correspondente a 9,82 mg 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 (correspondente a 9,82 mg de noretisterona), que correspondem, após aplicação, a uma liberação de 50 mcg de estradiol hemi-hidratado 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

1. INDICAÇÕES

System® Conti é indicado nos tratamentos de reposição hormonal para alívio dos sintomas menopáusicos.

2. 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® 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 **System® 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 **System® 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 didrogesterona (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® 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 **System® 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 estatisticamente e significativamente melhor com o uso de **System® 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 **System® 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.

3. 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 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 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 gestacional. 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 interconvertíveis uns nos outros, sendo excretados na urina como glicuronídeos e sulfatos. A pele metaboliza o estradiol somente em pequena extensão.

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

Em estudo realizado com mulheres pós-menopáusicas, após aplicação única e múltipla de **System® Conti**, verificou-se que as concentrações séricas do estradiol elevaram-se rapidamente em relação aos valores basais (~5 pg/mL). Quatro horas após a aplicação, a concentração sérica média de estradiol era de ~19 pg/mL. Uma concentração 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 aneuploidie, 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Porfíria.

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 histórico 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 (por exemplo, deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina).

Doença arterial tromboembólica ativa ou em um passado recente (por exemplo, angina, 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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. 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 estrógeno dependentes, por exemplo, hereditariedade de 1º grau de câncer de mama;
- Hipertensão;
- Transtornos hepáticos (por exemplo, adenoma de fígado);
- Diabetes mellitus;
- Colelitíase;
- Histórico de icterícia;
- Enxaqueca ou cefaleia intensa;
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- História de hiperplasia endometrial;
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose;
- 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.

Hiperplasia endometrial e carcinoma

Em mulheres com útero intacto, o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é elevado quando estrógenos são unicamente administrados por períodos prolongados. O aumento apresentado no risco de câncer endometrial em usuárias de estrógeno isolado varia entre 2 a 12 vezes mais comparado com não usuárias, dependendo da duração do tratamento e dose de estrógeno. Após a interrupção do tratamento, o risco poderá permanecer elevado por pelo menos 10 anos.

A adição de progestagênio cíclico por pelo menos 12 dias por mês em um ciclo de 28 dias em mulheres não-histerectomizadas previne o risco excessivo associado ao TRH realizado com estrógeno isolado.

Terapia contínua combinada de estrógeno e progestagênio em mulheres não-histerectomizadas previne o risco excessivo associado ao TRH realizado apenas com estrógeno.

Aviso adicional para produtos compostos por estrógeno isolado: Para doses >50µg/dia, a segurança endometrial da adição de progestagênio não foi demonstrada.

Sangramento de escape e sangramento leve podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Se tais sintomas aparecerem após algum tempo de terapia, ou continuar após a descontinuação do tratamento, o motivo deverá ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para exclusão da hipótese de malignidade endometrial.

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 risco entre 1,3 a 3 vezes maior relativo ao

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.

Pacientes com estado trombofílico conhecido apresentam um risco aumentado de tromboembolismo venoso.

O tratamento de reposição hormonal pode contribuir para este risco, portanto é contraindicado nesses pacientes.

Fatores de risco geralmente reconhecidos para tromboembolismo venoso incluem história pessoal ou familiar, obesidade grave ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), gravidez/pós-parto, e lúpus eritematoso sistêmico e câncer. 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.

Em mulheres sem histórico de tromboembolismo venoso, mas com histórico familiar de trombose ainda jovem, triagem poderá ser oferecida após aconselhamento sobre as suas limitações (apenas uma proporção das falhas trombofílicas são identificados na triagem). Se uma falha trombofílica é identificada, esta se segrega entre trombose em membros familiares ou casos severos (antitrombina, proteína S, proteína C ou uma combinação de falhas), TRH é contraindicado.

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 hysterectomizadas em tratamento com estrogênio isolado. Há evidência emergente de que a iniciação do

tratamento com estrogênio isolado em menopausa precoce pode reduzir o risco de DAC.

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

Câncer ovariano

Câncer de ovário é muito mais raro que câncer de mama. As evidências epidemiológicas de uma ampla meta-análise sugerem um risco aumentado em mulheres que utilizam estrogênio isoladamente ou estrogênio-progestagênio combinados para TRH, que se manifesta no prazo de 5 anos de uso e diminui ao longo do tempo após a interrupção. Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos relatou um risco aumentado de câncer de ovário em mulheres que fazem atualmente TRH em comparação com mulheres que nunca fizeram TRH (RR 1,43; IC 95% 1,31-1,56). Em mulheres com idade entre 50 a 54 que não estão fazendo TRH, cerca de 2 mulheres em 2.000 serão diagnosticadas com câncer de ovário ao longo de um período de 5 anos. Para as mulheres com idade entre 50 a 54 anos, fazendo TRH há 5 anos, resulta em cerca de 1 caso extra por 2.000 usuárias, ou cerca de 3 casos por 2.000 no grupo tratado. Alguns outros estudos, incluindo o estudo WHI, sugerem que o uso de TRHs combinadas podem estar associados a um risco semelhante ou ligeiramente menor.

Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico

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.

Elevações de ALT

Durante ensaios clínicos com pacientes infectados com vírus da hepatite C (HCV) tratados com a combinação de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, elevações de ALT maiores que 5 vezes o limite superior normal foram significativamente mais frequentes em mulheres usando medicamentos que contêm etilinaestradíol, como CHC. Mulheres que utilizam produtos medicinais que contêm estrógenos ao invés de etilinaestradíol, como o estradiol, tiveram uma taxa de elevação de ALT similar à aquelas que não recebem nenhum estrógeno; entretanto, devido ao número limitado de mulheres que tomam esses outros estrógenos, cautela é necessária para coadministração com a combinação de ativos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir.

Outras condições

- Estrógenos podem causar retenção líquida e, por isso, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observados.
- Mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente devem ser acompanhadas rigorosamente durante a terapia de reposição de estrógeno ou hormônio, desde que raros casos de grande aumento de triglicérides plasmáticos que levam à pancreatite foram reportados com terapia de estrógeno nessa condição.
- Estrógenos aumentam a globulina de ligação à tireóide, conduzindo à um aumento de hormônio tireoidiano total em circulação, conforme avaliados por iodo ligado à proteína, níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio). A absorção de resina T3 é diminuída, refletindo a elevação de globulinas. Concentrações de T3 e T4 livres são inalteradas. Outras proteínas de ligação podem ser elevadas no soro, como globulina ligada à corticóide e globulina ligada aos hormônios do sexo, levando a um aumento de corticosteróides e esteróides do sexo circulantes, respectivamente. Concentrações de hormônios biologicamente ativos e livres não são alterados. Outras proteínas do plasma podem ser elevadas (angiotensinogênio/substrato renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- O uso de TRH não melhora a função cognitiva (aprendizado). 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.
- **System® Conti** não deve ser usado como contraceptivo.

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.

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

Gravidez (Categoria X) e amamentação

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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

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.

6. 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, bosentana 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **System® Conti** em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), em sua própria embalagem individual. 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 contato 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.

8. 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 hemi-hidratado 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 de 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 idosos

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

Este medicamento não deve ser cortado.

9. 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® Con % (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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. 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.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.7465.0003

Farm. Resp.: Lúcia Cristina Vieira Lima - CRF-SP: 61.428

Fabricado por: LTS Lohmann Therapie Systeme-AG, Andernach – Alemanha

Embalado por: Aesica Pharmaceuticals GmbH, Monheim am Rhein - Alemanha

Importado e comercializado por: Theramex Farmacêutica Ltda.

Rua Agenor Pereira da Costa, 270

Bairro Jardim Alvorada CEP 06.612-220 Jandira – SP

CNPJ 16.927.572 / 0001-50

Registrado por: Farma Vision Imp. e Exp. De Medicamentos LTDA

Rua Sargas nº 33, Bairro Maranhão, CEP: 06716-835

CNPJ: 09.058.502 / 0001-48

® Marca Registrada



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 da
Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/03/2021	0820322/21-9	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	0820322/21-9	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/03/2021		VPS	Adesivo transdérmico 3,2 mg + 11,2 mg
06/04/2023	N/A	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	Adesivo transdérmico 3,2 mg + 11,2 mg