

System® Conti

estradiol e acetato de noretisterona

Adesivos Transdérmicos (Esquema combinado contínuo)

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

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

System® Conti é um adesivo transdérmico plano, com área superficial de 16 cm², espessura de 0,1 mm, formado por duas camadas laminadas, para aplicação sobre a pele. A primeira camada é um filme flexível, transparente e praticamente incolor. A segunda camada é um filme adesivo (matriz) composto de adesivo acrílico e goma guar e contém os hormônios. Este adesivo é protegido por uma película de poliéster fixada à matriz adesiva e que deve ser removida antes da aplicação do adesivo à pele. A película de poliéster é revestida com silicone em ambos os lados. Esta película protetora tem uma incisão em S que facilita a sua remoção do adesivo . A face externa da matriz adesiva é protegida do contacto com as roupas pela primeira lâmina transparente. Cada adesivo tem marcado no centro de sua margem inferior, em sua face externa: CEN1.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada adesivo transdérmico contém:

estradiol 3,2 mg
acetato de noretisterona.....11,2 mg
que correspondem, após aplicação, a uma liberação de 50 mcg de estradiol e de 170 mcg de acetato de noretisterona por dia. Excipientes: copolímero de acrilato-vinilacetato, filme de tereftalato de polietileno, filme de tereftalato de polietileno silicizado e goma guar.

INFORMAÇÕES À PACIENTE

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

Cuidados de armazenamento: Mantenha os adesivos na sua embalagem original, em temperatura inferior a 25°C.

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

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

Cuidados de administração: O sachê contendo o adesivo deve ser aberto e uma das partes da película protetora deve ser retirada pela incisão em S. Aplique imediatamente a parte adesiva exposta, da borda para o centro, sobre uma área limpa e seca de pele íntegra e saudável isenta de cremes, loções ou talcos. Evite regiões de dobras de pele. Remova a outra parte adesiva e aplique-a da mesma forma. Durante a aplicação evite dobrar o adesivo. Para obter uma melhor aderência, comprima o adesivo em toda sua extensão, utilizando a palma da mão. Enquanto estiver aplicando o produto evite o contacto dos dedos com a parte adesiva. Cada aplicação deve ser feita sobre uma parte diferente da pele, preferencialmente nas regiões do tronco abaixo da cintura. O adesivo não deve ser aplicado em região próxima ou sobre as mamas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

System® Conti é geralmente bem tolerado. Entretanto, podem ocorrer sensação de hipersensibilidade nas mamas, sangramento vaginal, sangramento de escape (pequenas quantidades de sangue), cólicas abdominais/distensão abdominal e dor de cabeça durante o tratamento com **System® Conti**. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

Contra-indicações: O produto está contra-indicado em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula; de câncer de mama, do trato urogenital ou outro câncer estrogênio-dependente; sangramento vaginal de origem não determinada; doença grave do fígado ou rim; gravidez e lactação; desordens ativas da coagulação sanguínea.

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

Este medicamento causa malformação ao bebe durante a gravidez.

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

Diferentes taxas do estradiol são secretadas durante as diversas fases do ciclo menstrual. O endométrio é particularmente sensível ao estradiol, que regula a sua proliferação durante a fase folicular do ciclo e, junto com a progesterona, induz as alterações de secreção durante a fase lútea. Por ocasião da menopausa, a secreção do estradiol torna-se irregular, podendo cessar. A falta do estradiol está associada com os sintomas menopáusicos tais como instabilidade vasomotora, distúrbios do sono, humor depressivo, sinais de atrofia vulvovaginal e urogenital e aumento da perda de massa óssea. Além disso, na ausência de estrogênio, há uma crescente evidência de aumento na incidência de doença cardiovascular.

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

O estradiol é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal e extensivamente metabolizado pela mucosa intestinal e pelo fígado durante a primeira passagem hepática. A liberação transdérmica do estradiol é suficiente para causar 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 prontamente eliminado da circulação sistêmica. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente uma hora, após administração endovenosa.

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.

Em estudo realizado com mulheres pós-menopáusicas, após aplicação única e múltipla de **System® Conti**, verificou-se que as concentrações séricas do estradiol elevaram-se rapidamente em relação aos valores basais (~5 pg/mL). Quatro horas após a aplicação, a concentração sérica média de estradiol era de ~19 pg/mL. Uma concentração-pico média de estradiol sérico de ~41 pg/

mL, acima do nível basal, foi observada durante aproximadamente 23 horas após a aplicação. As concentrações séricas do estradiol permaneceram elevadas durante o período de aplicação de 3,5 dias. As concentrações rapidamente retornaram aos valores basais nas primeiras 24 horas após a remoção do adesivo. Meia-vida sérica de ~6,6 horas foi determinada após remoção do adesivo 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 (E₂/E₁) 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 E₂/E₁ retornaram aos níveis basais 24 horas após a remoção do adesivo transdérmico. O acetato de noretisterona é rapidamente hidrolisado em progestogênio ativo, noretisterona. Após administração oral, a noretisterona está sujeita a pronunciado metabolismo de primeira passagem, que reduz sua biodisponibilidade. A liberação 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 α, β, do anel A da molécula. Entre os quatro possíveis tetrahidroesteróides estereoisômeros, o derivado 5β-3α-hidroxi parece ser o principal metabólito. Estes compostos são primariamente excretados através da urina e das fezes, como sulfatos e glicuronídeos conjugados.

Em estudo realizado em mulheres pós-menopáusicas, após aplicação única e múltipla de **System® Conti**, verificou-se que as concentrações de noretisterona, 1 dia após a aplicação, elevaram-se para um nível de “steady-state” de ~199 pg/mL. Após aplicação múltipla, concentrações séricas médias de “steady-state” de noretisterona, variando entre ~141-224 pg/mL, foram mantidas durante o período de aplicação de 3,5 dias. As concentrações médias declinaram rapidamente até o limite mais baixo do ensaio quantitativo, 24 horas após remoção do adesivo. A meia-vida sérica de ~15 horas foi determinada após remoção do adesivo 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.

INDICAÇÕES

Nos tratamentos de reposição hormonal para alívio dos sintomas menopáusicos.

CONTRA-INDICAÇÕES

- hipersensibilidade ao estrogênio ou a qualquer componente do produto.
- tumores malignos de mama.
- neoplasias do trato genital ou estrogênio-dependente.
- sangramento vaginal não diagnosticado.
- gravidez ou lactação.
- doença hepática ou renal graves.
- desordens tromboembólicas ativas ou tromboflebite ativa.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

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

Câncer de mama

Estudos controlados e randomizados e estudos epidemiológicos têm relatado um aumento no risco de câncer de mama em mulheres em uso de estrogênios ou de combinações de estrogênio e progestogênio para terapia de reposição hormonal durante vários anos. O risco excedente aumenta com a duração da terapia de reposição hormonal e parece retornar a linha de base em cerca de cinco anos após término do tratamento. Mulheres em tratamento de reposição hormonal combinando estrogênios com progestogênios apresentaram um risco similar ou possivelmente maior se comparadas com mulheres que utilizaram estrogênio isolado.

De acordo com estudos epidemiológicos, neoplasias malignas mamárias diagnosticadas em usuárias iniciantes ou cuja terapia de reposição hormonal já está em andamento apresentaram menor probabilidade de difusão além da mama do que aquelas encontradas em não usuárias. Mulheres cujo câncer de mama desenvolveu-se após a terapia de reposição hormonal tendem a apresentar tumores com características menos agressivas comparadas com mulheres com câncer de mama que não fizeram terapia de reposição hormonal. O risco aumentado foi encontrado principalmente em mulheres com compleição física magra ou normal. Apesar das mulheres obesas apresentarem risco aumentado de desenvolver câncer de mama, a terapia de reposição hormonal não favorece o aumento deste risco.

Tromboembolismo venoso

A terapia de reposição hormonal está relacionada com um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso, i.e., trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Um estudo randomizado controlado e estudos epidemiológicos encontraram risco duas a três vezes maior em usuárias comparado as não usuárias. Fatores de risco geralmente reconhecidos para tromboembolismo venoso incluem história pessoal ou familiar, obesidade grave (IMC > 30 kg/m²) 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. A terapia de reposição hormonal pode elevar este risco. História pessoal ou familiar importante de tromboembolismo recorrente ou abortos espontâneos recorrentes devem ser investigadas a fim de excluir predisposição ao tromboembolismo. Até que uma avaliação completa dos fatores trombogênicos tenha sido realizada ou um tratamento com anticoagulante iniciado, a terapia de reposição hormonal nestas pacientes deve ser vista como contra-indicada. As mulheres que já estiverem em um tratamento com anticoagulante requerem uma consideração cuidadosa do risco/benefício do uso da terapia de reposição hormonal.

O risco de tromboembolismo venoso pode estar temporariamente aumentado com uma imobilização prolongada, trauma ou cirurgia de grande porte. Como em todos os pacientes no pós-operatório, atenção especial deve ser dedicada as medidas profiláticas para prevenir tromboembolismo venoso pós-cirúrgico. Quando uma imobilização prolongada é provável após uma cirurgia eletiva, particularmente cirurgia abdominal ou ortopédica nos membros inferiores, deve-se considerar uma interrupção temporária da terapia 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 da terapia, **System® Conti** deve ser descontinuado. As pacientes devem ser orientadas a contactar seu médico assim que notarem um sintoma tromboembólico potencial (por exemplo, dor na perna, dor torácica súbita, dispnéia).

Doença da artéria coronária

Não existe evidência a partir de estudos controlados randomizados de benefício cardiovascular com estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona combinados contínuos. Estudos clínicos amplos mostraram um risco aumentado potencial de morbidade no primeiro ano de uso e nenhum benefício posterior. Para outros produtos para terapia de reposição hormonal não existem estudos controlados randomizados até o momento para examinar benefícios na morbidade cardiovascular ou mortalidade em mulheres sem evidência de doença cardíaca isquêmica. Contudo, uma tendência relacionada a um aumento de risco de evento cardíaco tem sido observada em mulheres com doença cardíaca isquêmica confirmada por angiografia, na pós-menopausa, sob terapia transdérmica com estrogênio.

Câncer ovariano

O uso prolongado de estrogênio isolado (pelo menos 5 a 10 anos) em terapia de reposição hormonal em mulheres histerectomizadas tem sido associado a um aumento do risco de câncer ovariano em alguns estudos epidemiológicos. Não está claro se o uso prolongado de terapia de reposição hormonal combinada confere um risco diferente dos produtos com estrogênio isolado.

Acidente vascular cerebral



Um grande estudo clínico randomizado “Women’s Health Initiative (WHI)” encontrou, como um resultado secundário, um aumento no risco de acidente vascular cerebral em mulheres saudáveis durante o tratamento combinado e contínuo com estrogênio conjugado e acetato de medroxiprogesterona. Não se sabe se o aumento do risco também estende-se aos outros produtos de terapia de reposição hormonal.

Demência

Não há evidências conclusivas de melhora da função cognitiva. Existem algumas evidências provenientes do estudo “Women’s Health Initiative” (WHI) de provável risco aumentado de demência em mulheres que iniciaram o uso combinado e contínuo de estrogênios equinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona, após os 65 anos. Não se sabe se esses achados são aplicáveis a mulheres mais jovens pós-menopausadas ou a outros medicamentos para terapia de reposição hormonal.

Outras condições

- um monitoramento adequado é recomendado em pacientes com enxaqueca ou cefaléia grave, hipertensão, insuficiência cardíaca, lúpus eritematoso sistêmico, epilepsia, diabetes mellitus, história de icterícia colestática, distúrbios ou insuficiência hepática ou renal, endometriose, leiomioma, mastopatia, história familiar de câncer de mama.

ESPECIFICAÇÕES					
CLIENTE:	JANSSEN-CILAG	FACA:	N/A	DATA:	15/05/2009
PRODUTO:	System Conti	FORMATO:	198 x 288 mm	DESENVOLVIDO POR:	Tiago de O.
ITEM:	Bula	CÓD. EAN:	N/A		
CÓD.:	500002301	CÓD. DUN:	N/A		
SUBS. CÓD.:	500001686				
Cores :	 Black				

- a administração isolada de estrogênios em pacientes com útero intacto 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 progestogênio - como em **System® Conti** - é recomendado em mulheres com útero intacto para redução desse risco.

System® Conti não deve ser usado como anticoncepcional.

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

Gravidez e lactação

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

Feitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

Reações Adversas

Em três estudos clínicos de um ano de duração, episódios de sangramento uterino foram relatados como evento adverso em 53 de 344 (16%) das mulheres - e foram os eventos adversos mais frequentes. Do total, 46% das 344 mulheres acompanhadas por até 1 ano relataram pelo menos um outro evento adverso possivelmente relacionado ao estudo clínico. Cada um destes outros eventos adversos, principalmente leve e transitório foram relatados por < 10% das mulheres.

Eventos adversos comuns (incidência > 1/100; < 1/10) relatados nestes estudos clínicos foram: aumento de peso, redução de libido, cefaleia, enxaqueca, parestesia, hipertensão, náusea, prurido, dor local e generalizada, dor mamária, dismenorréia (incluindo dor no baixo abdome), leucorréia, eritema no local de aplicação e edema com irritação.

Eventos adversos incomuns (incidência > 1/1000; < 1/100) relatados nestes estudos clínicos foram: câncer de mama (veja nota a seguir), fibromioma uterino, pólio endometrial, agravamento da anemia, depressão, labilidade emocional, comportamento anti-social, tensão, irritabilidade, insônia, veias varicosas, dispnéia, dor no abdome superior, testes de função hepática elevados, "rash", agravamento da psoríase, hirsutismo, síndrome da tensão pré-menstrual, retenção de fluido uterino, reação alérgica.

Nota: o risco de câncer de mama aumenta com o número de anos de uso da terapia de reposição hormonal. De acordo com os dados de estudos epidemiológicos - 51 estudos epidemiológicos desenvolvidos durante a década de 70 até o início da década de 90 e relatados em uma reanálise, e a partir dos estudos mais recentes - a melhor estimativa do risco para mulheres que não estão fazendo terapia de reposição hormonal é cerca de 45 mulheres em 1000 em apresentar câncer de mama diagnosticado entre 50 e 70 anos de idade. Estima-se que entre as usuárias corrente ou recentes da terapia de reposição hormonal, o número total de casos adicionais dentro da mesma faixa de idade será entre 1 e 3 (melhor estimativa: 2) casos adicionais para 1000 mulheres que utilizaram terapia de reposição hormonal por 5 anos, entre 3 e 9 (melhor estimativa: 6) casos adicionais para 1000 mulheres que utilizaram terapia de reposição hormonal por 10 anos e entre 5 e 20 (melhor estimativa: 12) casos adicionais para 1000 mulheres que utilizaram terapia de reposição hormonal por 15 anos. O número de casos adicionais de câncer de mama é similar para mulheres que iniciaram a terapia de reposição hormonal independente da idade de início do uso da terapia de reposição hormonal (apenas entre 45 e 65 anos de idade).

Raramente (incidência < 1/1000): tromboembolismo, dermatite de contato, pigmentação pós-inflamatória reversível e exantema foram relatados neste estudos clínicos. Tromboembolismo venoso, por exemplo, trombose venosa profunda de membro inferior ou pélvica e embolia pulmonar, é mais frequente entre as usuárias de terapia de reposição hormonal do que entre as não usuárias (veja "advertências e precauções"). Outros eventos adversos tem sido relatados em associação com a terapia de reposição de estrogênios / progestogênios por via oral:

- Neoplasia benigna e maligna estrogênio-dependente, câncer endometrial
 - Infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral
 - Galactorréia
 - Agravamento da epilepsia
 - Doença da vesícula biliar, adenoma hepático
 - Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, urticária, angioedema.
 - Provável demência
- Se qualquer destes eventos ocorrer **System® Conti** deve ser descontinuado imediatamente.

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. A terapia de reposição hormonal deve prosseguir enquanto os benefícios em aliviar os sintomas superarem os riscos da terapia de reposição hormonal.

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

Crianças - System® Conti não está indicado para crianças.

MODO DE USAR

System® Conti deve ser aplicado em uma área limpa e seca de pele íntegra e saudável, no tronco do corpo abaixo da cintura. Cremes, loções ou talcos podem interferir nas propriedades aderentes do adesivo. O adesivo nunca deve ser aplicado nas mamas ou em regiões próximas. A área de aplicação deve ser alterada com um intervalo de pelo menos uma semana entre as aplicações em um local específico. A área de aplicação selecionada não deve estar danificada ou irritada. A área da cintura não deve ser utilizada pois pode ocorrer pressão e atrito excessivos do adesivo. O adesivo deve ser utilizado imediatamente após a abertura do sachê. Remova uma parte da película protetora. Aplique a parte do adesivo que ficou exposta no local escolhido do corpo da extremidade para o centro; evite dobrar o adesivo. Em seguida, a segunda parte da película protetora deve ser removida e a parte adesiva aplicada. Deve-se novamente evitar dobrar o adesivo. Deve-se utilizar a palma da mão para pressionar o adesivo na pele e para adequar a temperatura do adesivo a da pele, na qual seu efeito é otimizado.

A paciente deve evitar o contato entre os dedos e a parte aderente do adesivo durante a aplicação. Se um adesivo se desprender um novo adesivo deve ser aplicado imediatamente. Entretanto, o dia de troca deve ser mantido. Não é necessário remover o adesivo durante o banho. Contudo, recomenda-se que o adesivo seja removido antes de uma sessão de sauna e um novo adesivo aplicado imediatamente após.

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

SUPERDOSE

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

USO EM PACIENTES IDOSOS

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS-1-1236-3317
Resp. Téc. Farm.: Marcos R. Pereira CRF-SP nº 12304
Lote, Data de Fabricação e Validade: Vide Cartucho.

Fabricado por: **LTS LOHMANN Therapie Systeme AG**
Lohmannstrasse 2 - Andernach - Alemanha

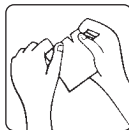
Embalado por: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg, 30 - B-2340 - Beerse - Bélgica

Importado por: **JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA**
Rodovia Presidente Dutra, Km 154
São José dos Campos - SP
CNPJ 51.730.468/0002-68
© Marca Registrada © J-C 2009

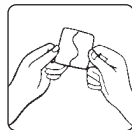
Não há direitos de patente concedidos nos Estados Unidos.
No United States patent rights are granted.



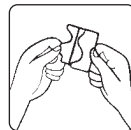
COMO FAZER PARA USAR SYSTEM®



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.

500002301

System® Conti

estradiol e
acetato de noretisterona

Adesivos Transdérmicos
(Esquema combinado contínuo)

