

SYSTEM[®]
(estradiol)

Farma Vision Imp. e Exp. De
Medicamentos LTDA
Adesivo Transdérmico

25 mcg/dia, 50 mcg/dia e 100 mcg/dia

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

System®

estradiol

Adesivo Transdérmico

APRESENTAÇÕES

Adesivos transdérmicos de estradiol de 25 mcg/dia, 50 mcg/dia e 100 mcg/dia envolvidos por uma película protetora em embalagem contendo 8 adesivos. **System®** é um adesivo transdérmico do tipo matricial.

USO TÓPICO

USO ADULTO COMPOSIÇÃO

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

estradiol hemi-hidratado..... 1,60 mg (correspondente a 1,55 mg de estradiol).

Quando aplicado, libera 25 mcg de estradiol por dia. Excipientes:

adesivo acrílico, filme de poliéster e goma guar.

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

estradiol hemi-hidratado..... 3,20 mg (correspondente a 3,10 mg de estradiol).

Quando aplicado, libera 50 mcg de estradiol por dia. Excipientes:

adesivo acrílico, filme de poliéster e goma guar.

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

estradiol hemi-hidratado..... 6,40 mg (correspondente a 6,20 mg de estradiol).

Quando aplicado, libera 100 mcg de estradiol por dia. Excipientes:

adesivo acrílico, filme de poliéster e goma guar.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

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

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A terapia de reposição hormonal compensa de maneira efetiva a falta de estrogênio endógeno na maioria das mulheres pós-menopausadas. A administração transdérmica de estradiol tem se mostrado eficaz no tratamento dos sintomas da menopausa e, em doses de 50 mcg/dia ou mais, na prevenção da perda óssea após a menopausa.^{1, 2, 3, 4, 5}

Em mulheres pós-menopausadas, **System**[®] aumenta os níveis de estradiol para níveis da fase folicular inicial e média, com consequente diminuição significativa nos fogachos, melhora do índice de Kupperman e da citologia vaginal.^{1, 6,7}

Em um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo em mulheres pós- menopausadas apresentando oito ou mais episódios de fogacho moderado a grave por dia, o tratamento com **System**[®] 50 ou **System**[®] 100 resultou em redução estatisticamente significativa dos fogachos moderados a graves, assim como de todos os fogachos, em comparação com placebo.⁸ O tratamento com **System**[®] 100 resultou em 92% de redução na frequência de todos os fogachos, com **System**[®] 50 em redução de 86% na frequência de todos os fogachos e a resposta com placebo foi de 55%. A proporção de pacientes livres de sintomas em 9 a 12 semanas de tratamento foi 38% e 37%, respectivamente para o tratamento com **System**[®] e 5% para placebo.

Em um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo em mulheres pós- menopausadas saudáveis, o tratamento com **System**[®] 50 ou **System**[®] 100 resultou em aumentos estatisticamente significantes da densidade mineral óssea na coluna lombar, rádio distal e quadril.⁶ A variação média na densidade mineral óssea da coluna lombar após dois anos de tratamento com **System**[®] 50 foi mais 6,2% versus placebo e mais 4,1% em relação à linha de base. Repetidas análises de variância mostraram mudanças estatisticamente significantes em relação ao placebo no 6º mês de tratamento e em diante. A mudança média na densidade mineral óssea com **System**[®] 100 foi mais 7,4% versus placebo e 5,3% em relação à linha de base.⁸

Referências

1. RWJPRI Clinical and statistical report. A Randomized, placebo-controlled, double blind, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of a transdermal estrogen HRT for the prevention of postmenopausal osteoporosis. (Protocol CC 2567-T-136) Doc ID 458492:1. Department Number MR-97808.
2. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Annals of Internal Medicine*, 117:1, 1-9.
3. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF, Hillard TC, et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990; 336: 265-9.
4. Hillard TC, Whiteroft SJ, March MS, Ellerington MC, et al. Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int.* 1994; 4:341-8.
5. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, et al. Preventive effects of transdermal administration of 17 b- estradiol on postmenopausal bone loss: a 2-year prospective study. *Obstetrics & Gynecology.* 1990; Vol. 75, No. 4(S) 4.
6. Balfour JA, Heel RC. Transdermal estradiol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints. *Drugs* 1990; 40:561- 582.
7. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, et al. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framingham study. *N Engl J Med* 1987; 317:1169-74.
8. Grady D, Rubin, Petitti, Fox, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

Com o **System**[®], as concentrações séricas fisiológicas do estradiol são atingidas cerca de quatro horas após a aplicação sobre a pele. A partir de 10 horas os níveis séricos de estradiol permanecem estáveis e a níveis fisiológicos durante a duração da aplicação (3 - 4 dias).

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

Propriedades Farmacodinâmicas

O estradiol é um hormônio estrogênico natural. Ele é formado nos folículos ovarianos sob a influência da hipófise. Na mulher ele estimula os órgãos reprodutivos acessórios e provoca o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários da puberdade. Ele também é responsável pelas modificações no endométrio durante a primeira metade do ciclo menstrual.

O estradiol é rápida e completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal e através da pele e mucosas. O metabolismo é fundamentalmente hepático. A excreção dos metabólitos menos ativos, principalmente estrona e estriol, se faz pela via urinária.

System[®] libera estradiol na circulação, pela via transdérmica, em quantidades fisiológicas.

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

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

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

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

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

Sintomas vasomotores

O uso contínuo de **System®** para o tratamento de sintomas vasomotores foi avaliado em um estudo Fase III, randomizado, duplo-cego, controlados por placebo (N93-012). Mulheres pós-menopáusicas foram tratadas com **System®** 50 mcg (n=51), **System®** 100 mcg (n=51) ou placebo (n=52) por três ciclos de 28 dias. Progestágeno foi administrado àquelas mulheres não hysterectomizadas por ao menos 12 dias ao final do estudo.

Os sintomas vasomotores (fogachos, incluindo sudorese noturna) foram registrados diariamente no prontuário do indivíduo. A incidência de fogacho foi avaliada ao final de cada ciclo de 28 dias, durante os três ciclos. O maior decréscimo mensal na incidência média de fogachos foi observado durante o primeiro ciclo de tratamento com **System®** (de 12 para 5,9 fogachos por dia no grupo tratado com 50 mcg e de 12,8 para 4,5 fogachos por dia no grupo tratado com 100 mcg) (Tabela 1).

Tabela 1: Número de fogachos por dia (Estudo N93-012)

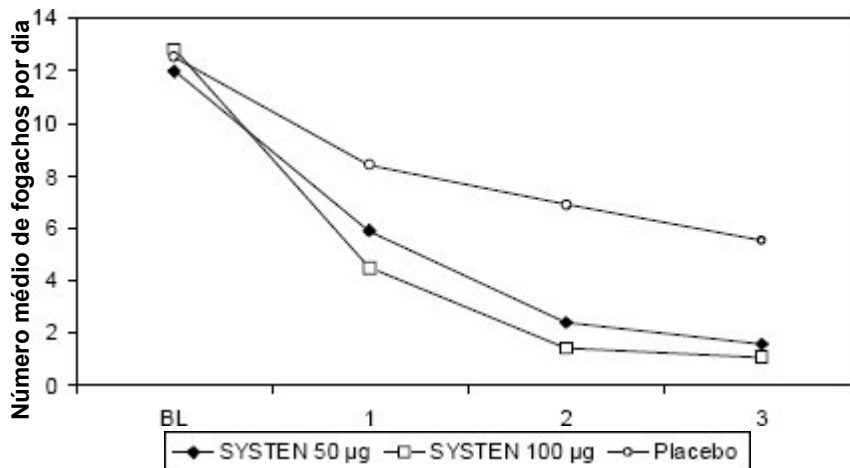
Ciclo	System®				Placebo	
	50 mcg		100 mcg			
	Fogachos por dia					
	Valor	Mudança em relação à linha de base ^e	Valor	Mudança em relação à linha de base ^e	Valor	Mudança em relação à linha de base ^e
Linha de Base						
n	51	--	51	--	52	--
Média (DP)	12,0 (4,4)		12,8 (6,7)		12,5 (4,3)	
Ciclo 1						
n	51	51	50	50	52	52
Média (DP)	5,9 (4,2)	-6,1 (4,5)	4,5 (4,5)	-8,2 (4,8)	8,4 (4,8)	-4,1 (3,6)
Ciclo 2						
n	47	47	45	45	44	44
Média (DP)	2,4 (3,7)	-9,7 (5,4)*	1,4 (2,5)	-11,6 (5,7)*	6,9 (4,6)	-5,7 (3,2)
Ciclo 3						
n	45	45	43	43	40	40
Média (DP)	1,6 (2,4)	-10,6 (5,0)*	1,1 (2,0)	-11,9 (6,2)	5,5 (3,7)	-6,4 (3,5)

n = número de indivíduos com dados; DP = desvio padrão.

Mudança em relação à linha de base estatisticamente diferente do placebo, p <0,001.

O número médio de fogachos por dia está apresentado por ciclo na Figura 1.

Figura 1: Número médio de fogachos por dia (Estudo N93-012)

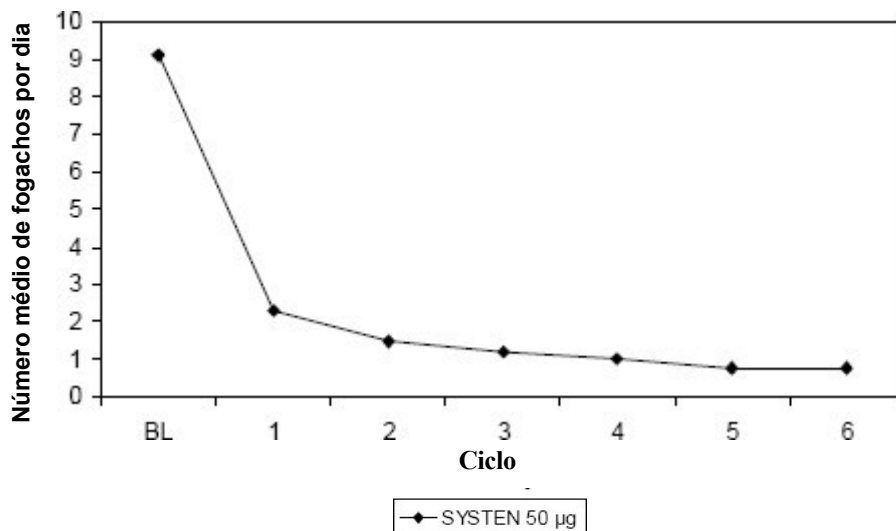


BL= linha de base

O uso cíclico de **System**[®] (3 semanas de uso seguidas pelo período de intervalo de 7 dias) para o tratamento de sintomas vasomotores foi avaliado em um estudo aberto Fase III (CC 2567-T-123). Mulheres pós-menopausadas foram tratadas com ciclos de **System**[®] 50 mcg por seis ciclos de 28 dias (n=94). A critério do investigador, foram prescritos 0,35 mg/dia de noretisterona via oral. O maior decréscimo mensal na incidência média de fogachos foi observado durante o primeiro ciclo de tratamento com **System**[®] (de 9,1 para 2,3 fogachos por dia).

O número médio de fogachos por dia está apresentado por ciclo na Figura 2.

Figura 2: Número médio de fogachos por dia (Estudo CC 2567-T-123)



BL= linha de base

Atrofia urogenital

O uso contínuo de **System**[®] para o tratamento de atrofia urogenital foi avaliado em um estudo Fase III, randomizado, duplo-cego, controlados por placebo (N93-012). Mulheres pós-menopáusicas foram tratadas com **System**[®] 50 mcg (n=51), **System**[®] 100 mcg (n=51) ou placebo (n=52). A citologia vaginal

foi avaliada antes do início do tratamento e após 12 semanas. **System**[®] 50 mcg e 100 mcg induziram a regeneração do epitélio urogenital pós-menopáusico atrofiado na semana 12. Pontos anteriores não foram investigados.

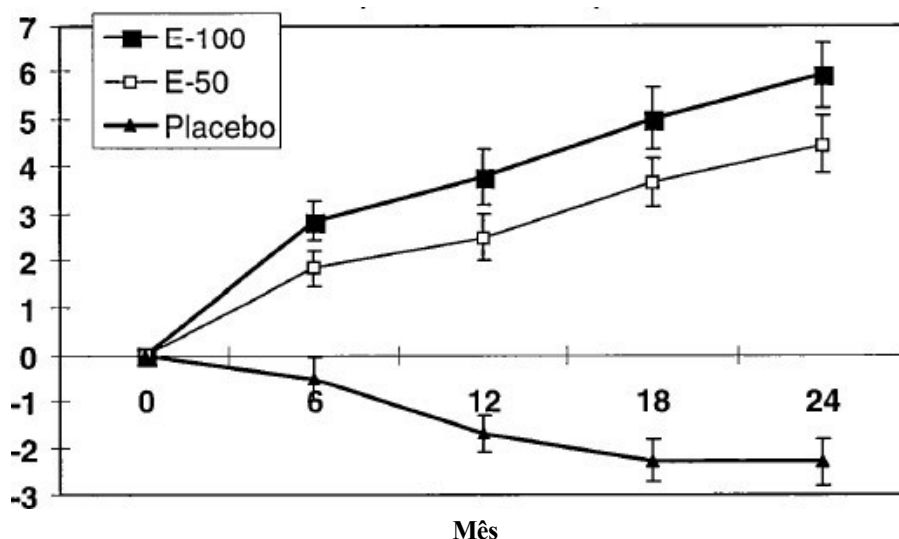
Prevenção de osteoporose

O uso contínuo de **System**[®] para a prevenção de osteoporose foi avaliado em um estudo Fase IIIb, randomizado, duplo-cego, controlados por placebo (CC 2567-T-136). Mulheres pós-menopáusicas e hysterectomizadas foram tratadas com **System**[®] 50 mcg (n=54), **System**[®] 100 mcg (n=53) ou placebo (n=53) por 24 meses. Todos os indivíduos receberam 500 mg/dia de cálcio.

A densidade mineral óssea foi medida a cada 6 meses. As alterações em relação à linha de base na densidade mineral óssea da coluna lombar (variação primária) foi estatística e significativamente diferente do placebo para ambos os grupos de doses de **System**[®], a partir do 6º mês, $p < 0,05$.

A porcentagem de alteração em relação à linha de base da densidade mineral óssea da coluna lombar é apresentada na Figura 3.

Figura 3: Densidade mineral óssea da coluna lombar: % de mudança em relação à linha de base (\pm SEM) (Estudo CC 2567-T-136)



BMD = Densidade mineral óssea; E-100 = System[®] 100 mcg; E-50 = System[®] 50 mcg; SEM = Média de erro padrão.

Estudos pré-clínicos

O estradiol é um estrogênio natural em seres humanos e em animais. O etinilestradiol (EE), um estrogênio sintético amplamente utilizado, é muito semelhante ao estradiol em termos de ação estrogênica, mas mais potente e, portanto, potencialmente mais tóxico que o estradiol. Estudos de toxicidade aguda de EE foram realizados em camundongos, ratos e cães. Os valores de DL50 em ratos foram calculados como 5,3 g/kg para machos e 3,2 g/kg para fêmeas. No cão, após doses únicas de até 5,0 g/kg não foi observada mortalidade. As doses representam aproximadamente 50.000 a 78.000 vezes a dose clínica projetada.

Em estudos crônicos e de carcinogenicidade de estrogênios em roedores, uma exacerbação dos efeitos farmacológicos é observada. Em estudos de toxicidade com administração crônica, as diferenças entre as espécies em relação à regulação hormonal e metabolismo são cruciais. Portanto, a extrapolação de estudos em animais para a situação em humanos requer uma consideração cuidadosa das diferenças de espécies. O estradiol não induziu aberrações cromossômicas em células da medula óssea de camundongos tratados in vivo. Nucleotídeos não usuais foram encontrados no DNA do rim de hamsteres tratados. Ele induziu micronúcleo, mas não aneuploidia, aberrações cromossômicas ou troca de cromátides irmãs em células humanas in vitro. Em células de roedores ele induziu o aneuploidia e síntese não programada de DNA, mas não mutagenicidade e não induziu quebras nas bandas de DNA ou trocas de cromátides irmãs. Ele não foi mutagênico para bactérias. Há vários estudos que mostram os efeitos embriotóxicos da estrona em ratos e camundongos e redução dose-dependente da fertilidade em ratos. Estes efeitos estão relacionados de forma evidente com a ação hormonal.

Os estudos de toxicidade foram realizados com **System**[®] e envolveram estudos de irritação cutânea subcrônica em coelhos e testes de sensibilização cutânea em porquinhos-da-índia.

Os estudos mostram que o adesivo de estradiol transdérmico é um irritante e que o estradiol contribui para a irritação. É reconhecido que os estudos em coelhos são mais que preditivos da irritação da pele que ocorre em humanos.

O teste de sensibilização cutânea mostra que **System**[®] não é um sensibilizante da pele.

CONTRAINDICAÇÕES

A) Absolutas

- hipersensibilidade conhecida ao estrogênio ou qualquer a excipiente do produto;
- diagnóstico atual ou passado ou suspeita de câncer de mama;
- diagnóstico ou suspeita de tumores malignos estrógeno-dependentes (por exemplo, câncer endometrial) ou tumores pré-malignos (por exemplo, hiperplasia endometrial atípica não tratada);
- sangramento genital não diagnosticado;
- gravidez ou lactação;
- doença aguda do fígado ou um histórico de doença hepática, enquanto os testes de função hepática não retornarem ao normal;
- condições trombofílicas conhecidas;
- histórico ou diagnóstico de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar) ou histórico da associação destes distúrbios ao uso prévio de estrogênio;
- doença arterial tromboembólica ativa ou em um passado recente (por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio);
- porfiria;
- endometriose.

B) Relativas

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

- doença da vesícula biliar;
- histórico de prurido recorrente durante a gravidez;
- hipertensão;
- pacientes diabéticas requerem uma monitorização por causa de relatos de uma diminuição da tolerância à glicose causada pela administração de estrogênios.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Até o presente momento, os resultados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco relativo de câncer de mama em mulheres na menopausa recebendo terapia de reposição hormonal a longo prazo. Assim, uma avaliação cuidadosa do risco/benefício deve ser realizada antes de iniciar o tratamento a longo prazo.

Evidências relacionadas ao risco associado com a terapia de reposição hormonal (TRH) no tratamento de menopausa prematura são limitadas. No entanto, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres jovens, o balanço dos benefícios e riscos para estas mulheres pode ser mais favorável do que em mulheres mais velhas.

Condições que necessitam de acompanhamento:

Se qualquer das seguintes condições estiver presente, já ocorreram anteriormente, e/ou tenham sido agravadas durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser supervisionada de perto. Deve-se levar em consideração que estas condições podem ocorrer ou serem agravadas durante o tratamento com **System®**, particularmente:

- leiomioma (mioma uterino) ou endometriose;
- fatores de risco para distúrbios tromboembólicos;
- fatores de risco para tumores dependentes de estrogênio, por exemplo, parente de primeiro grau com câncer de mama;
- hipertensão;
- distúrbios hepáticos (por exemplo, adenoma de fígado);
- diabetes mellitus;
- colelitíase;
- enxaqueca ou cefaleia intensa;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- histórico 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;
- histórico de icterícia colestática;
- hipertrigliceridemia pré-existente. Casos raros de grandes aumentos de triglicérides plasmáticos levando à pancreatite têm sido reportados com terapia de estrogênio nesta condição;
- o uso prolongado de estrogênio influencia o metabolismo do cálcio e fósforo. O uso de estrogênio deve ser feito com cautela em pacientes com doenças ósseas metabólicas associadas à hipercalcemia e em pacientes com lesão ou insuficiência renal.

Razões para suspensão imediata do tratamento:

O tratamento deve ser descontinuado no caso em que uma contraindicação é descoberta e nas seguintes situações:

- icterícia ou deterioração da função hepática;
- aumento significativo na pressão arterial;
- início de dor de cabeça do tipo enxaqueca;
- gravidez.

Hiperplasia endometrial

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

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

Sangramentos de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Se os sangramentos de escape aparecerem após algum tempo de tratamento, ou continuarem após o tratamento ter sido descontinuado, a razão deve ser investigada, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir malignidade endometrial.

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

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

Câncer de mama

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

Tratamento combinado de estrogênio-progestagênio

O estudo clínico randomizado e controlado por placebo Women's Health Initiative (WHI), e estudos epidemiológicos são consistentes ao encontrar um aumento do risco de câncer de mama em mulheres em tratamento com estrogênio-progestagênio combinados para TRH, que se torna aparente após cerca de 3 anos.

Tratamento com estrogênio isolado

O estudo WHI não encontrou aumento no risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas usando TRH com estrogênio isolado. Estudos observacionais relataram, principalmente, um pequeno aumento no risco de ter diagnosticado câncer de mama, que é menor que o encontrado em pacientes que utilizam combinações de estrogênio-progestagênio.

O excesso de risco se torna aparente dentro de poucos anos de uso, mas retorna à linha de base dentro de poucos anos (no máximo cinco) após o término do tratamento.

A TRH, especialmente tratamento com estrogênio-progestagênio combinados, aumenta a densidade das imagens mamográficas que podem adversamente afetar a detecção radiológica do câncer de mama.

Câncer de ovário

Câncer de ovário é muito mais raro que câncer de mama. 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 a 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 associado a um risco semelhante ou ligeiramente menor.

Tromboembolismo venoso

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

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

Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para TEV incluem uma história pessoal ou familiar, obesidade grave (IMC > 30 kg/m²) e lupus eritematoso sistêmico (LES). Não há um consenso sobre o possível papel de varizes em TEV.

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

O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado com imobilização prolongada, trauma maior ou cirurgia maior. Como em todos os pacientes pós-operatórios, atenção minuciosa deve ser dada para medidas profiláticas para prevenir TEV após cirurgia. Onde a imobilização prolongada é passível de seguir a cirurgia eletiva, particularmente cirurgia abdominal e ortopédica para membros inferiores, considerações devem ser feitas para suspender temporariamente a TRH de quatro a seis semanas antes, se possível. O tratamento não deve ser recommençado até que a mulher esteja completamente mobilizada. Se o TEV se desenvolver após o início do tratamento, **System**[®] deve ser descontinuado. Pacientes devem ser avisadas a contatar seus médicos imediatamente quando estiverem cientes de um potencial sintoma tromboembólico (por exemplo, inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispneia).

Doença arterial coronariana (DAC)

Estrogênio isolado: Dados de estudos controlados e randomizados não encontraram aumento no risco de DAC em mulheres 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.

Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Um grande estudo clínico randomizado [Women's Health Initiative (WHI)] encontrou, como um resultado secundário, um risco aumentado de AVC em mulheres saudáveis durante o tratamento contínuo com estrogênios conjugados combinados e acetato de medroxiprogesterona (AMP). Para mulheres que não usam TRH, é estimado que o número de casos de AVC que irão ocorrer após um período de 5 anos é cerca de 3 por 1000 mulheres com idade entre 50 – 59 anos e 11 por 1000 em mulheres com idade entre 60 – 69 anos. É estimado que para mulheres que usam estrogênios conjugados e AMP por 5 anos, o número de casos adicionais estará entre 1 e 9 (melhor estimativa = 4) por 1000 usuárias com idade entre 60 – 69 anos. Não se sabe se o risco aumentado também se estende para outros produtos para TRH. Tratamento com estrogênio-progestagênio combinados e com estrogênio isolado estão associados a um aumento de até 1,5 vezes no risco de AVC isquêmico. O risco relativo não se altera com a idade ou tempo desde a menopausa. Entretanto, como o risco de AVC na linha de base é fortemente dependente da idade, o risco global de AVC em mulheres que usam TRH irá aumentar com a idade.

Demência

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

No uso normal, **System**[®] não apresenta nenhum efeito sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez (Categoria X) e Amamentação

System[®] é contraindicado durante a gravidez e a amamentação.

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

O metabolismo do fármaco pode ser afetado por preparações à base de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) que induz certas isoenzimas do citocromo P450 no fígado (por exemplo, CYP 3A4), assim como a glicoproteína-P. A indução das isoenzimas do citocromo P450 pode reduzir as concentrações plasmáticas do componente estrogênico do **System**[□], 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.

Os contraceptivos orais que contêm estrogênios diminuem 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 a terapia de reposição hormonal contendo estrogênio e a lamotrigina não ter sido estudada, é esperado que exista interação semelhante, o que pode ocasionar na redução do 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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

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[®] é um adesivo transdérmico, plano, transparente e auto-adesivo com uma superfície de 8 cm² (**System**[®] 25 mcg/dia), 16 cm² (**System**[®] 50 mcg/dia) ou 32 cm² (**System**[®] 100 mcg/dia), espessura de 0,1 mm, formado por duas camadas laminadas, para aplicação sobre a pele. Ele é constituído de uma matriz adesiva através da qual o estradiol é distribuído de maneira uniforme.

A primeira camada é um filme flexível, transparente e praticamente incolor. A segunda camada é um filme adesivo (matriz) composto de adesivo acrílico e goma guar e contém os hormônios. Este adesivo é protegido por uma película de poliéster aluminizada em um dos lados, fixada à matriz adesiva e que deve ser removida antes da aplicação do adesivo à pele. Esta película protetora tem uma incisão em S que facilita a sua remoção do adesivo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Abra a embalagem e retire uma parte da película protetora até a incisão em S, segurando o adesivo pela borda. Enquanto estiver aplicando o adesivo, mantenha o menor contato possível dos dedos com a parte adesiva.

Aplique a parte adesiva imediatamente sobre uma área limpa e seca de pele íntegra e saudável. **System**[®] não deve ser aplicado em local onde tenha sido aplicado creme, loção para o corpo ou talco.

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

Se a paciente esquecer de trocar por um novo adesivo, o adesivo esquecido deve ser aplicado assim que lembrado. Entretanto, o dia usual para a troca dos adesivos deve ser mantido. O esquecimento de uma dose pode aumentar a probabilidade de sangramentos de escape.

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

O **System**[®] é mais frequentemente utilizado em um tratamento cíclico com ciclos de 3 semanas seguidos por um período de repouso terapêutico de 7 dias. Durante este período pode ocorrer sangramento vaginal. O tratamento contínuo com o estradiol pode ser indicado em mulheres hysterectomizadas ou no caso de manifestações graves da deficiência de estrogênios durante o período de repouso terapêutico. Nesta forma de tratamento, o uso do adesivo deve ser ininterrupto.

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

Tratamento concomitante com progestagênios:

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

últimos 12 a 14 dias consecutivos de cada mês.

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

System[®] 25 mcg tem uma área de superfície de 8 cm² e contém 1,6 mg de estradiol hemi-hidratado, correspondente a um valor de liberação nominal de 25 mcg de estradiol a cada 24 horas.

System[®] 50 mcg tem uma área de superfície de 16 cm² e contém 3,2 mg de estradiol hemi-hidratado, correspondente a um valor de liberação nominal de 50 mcg de estradiol a cada 24 horas.

System[®] 100 mcg tem uma área de superfície de 32 cm² e contém 6,4 mg de estradiol hemi-hidratado, correspondente a um valor de liberação nominal de 100 mcg de estradiol a cada 24 horas.

Cada adesivo libera aproximadamente 6% do conteúdo total de estradiol (aproximadamente 100 mcg, 200 mcg ou 400 mcg para cada uma das três diferentes concentrações de adesivo) durante um período de 4 dias de uso. Mais de 90% do conteúdo de estradiol do adesivo permanece neste até o momento de sua remoção (após 3 ou 4 dias). A quantidade em excesso de princípio ativo é necessária para facilitar o controle da liberação nos 3 ou 4 dias em que o adesivo é utilizado. Não se espera que a taxa de liberação permaneça constante após os 3 ou 4 dias, ou até o conteúdo total do adesivo ser completamente liberado. O tempo total para liberação do conteúdo total do adesivo não foi estudado.

No caso de System[®], mesmo os adesivos já utilizados devem ser eliminados e mantidos fora do alcance das crianças e animais de estimação. Os adesivos transdérmicos não devem ser descartados no vaso sanitário.

Uso em crianças

System[®] não está indicado para crianças.

Este medicamento não deve ser cortado.

REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

A segurança de **System[®]** foi avaliada em 102 indivíduos que participaram de um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. Reações adversas ao medicamento (RAMs) relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **System[®]** e com incidência maior que em indivíduos tratados com placebo estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações Adversas ao Medicamento relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **System**[®] e com incidência maior que em indivíduos tratados com placebo em um estudo clínico, duplo-cego, controlado por placebo

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

Reações adversas ao medicamento não relatadas na Tabela 2 que foram relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **System**[®] (n = 2584) em 15 estudos clínicos, são apresentadas na Tabela 3.

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

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

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

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

Reações adversas relatadas por <1% dos indivíduos tratados com **System**[®] (n = 2584) nos dados do estudo clínico anterior são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Reações Adversas ao Medicamento relatadas por <1% dos indivíduos tratados com **System**[®] em 15 estudos clínicos de **System**[®]

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

Dados de pós-comercialização

As primeiras reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com estradiol, a partir de relatos espontâneos estão relacionadas a seguir:

Reação muito rara (<1/10.000, incluindo casos isolados):

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos): câncer endometrial; Distúrbios psiquiátricos: humor deprimido;

Distúrbios do sistema nervoso: acidente vascular cerebral, enxaqueca; Distúrbios cardíacos: infarto do miocárdio;

Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda;

Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino: embolia pulmonar; Distúrbios gastrintestinais: distensão abdominal;

Distúrbios hepatobiliares: colelitíases;

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo: angioedema;

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: aumento das mamas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

SUPERDOSE

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

necessário, os efeitos podem ser revertidos com a remoção do adesivo.

Uso em Pacientes Idosas

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7465.0002

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

Importado 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
CNPJ: 09.058.502 / 0001-48

® Marca Registrada



VENDA SOB PRESCRIÇÃO



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 pêlos. 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
06/03/2024	N/A	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Adesivo Transdérmico 25 mcg/dia, 50 mcg/dia e 100 mcg/dia
20/01/2022	0259034223	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	0259034223	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2022	-	VP/VPS	Adesivo Transdérmico 25 mcg/dia, 50 mcg/dia e 100 mcg/dia
02/03/2021	0820487210	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	0820487210	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/03/2021	-	VP/VPS	Adesivo Transdérmico 25 mcg/dia, 50 mcg/dia e 100 mcg/dia
09/02/2017	0224390173	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	- COMPOSIÇÃO - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Adesivo Transdérmico 25 mcg/dia, 50 mcg/dia e 100 mcg/dia

12/05/2016	1747856161	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP	Adesivo Transdérmico 25 mcg/dia, 50 mcg/dia e 100 mcg/dia
18/10/2013	0880865131	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	100519/01-2	Redução do Prazo de Validade com Alteração dos Cuidados de Conservação	14/10/2013	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP	Adesivo Transdérmico 25 mcg/dia, 50 mcg/dia e 100 mcg/dia