

SYSTEM[®]
(estradiol)

Janssen-Cilag Farmacêutica 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 AO PACIENTE

PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

System[®] é indicado como 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 ou ondas de calor), distúrbios urogenitais como atrofia da uretra (secura vaginal), distúrbios do sono, irritabilidade. Também a osteoporose decorrente da deficiência estrogênica pode ser evitada. Pacientes com o útero 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.

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

System[®] substitui o estrogênio natural que é produzido normalmente pelos ovários. O hormônio contido no adesivo passa para o corpo através da pele.

O controle dos sintomas é observado progressivamente com o decorrer do tratamento. **System**[®] demonstrou reduzir ondas de calor e suores noturnos dentro do primeiro mês de tratamento. Uma melhora na densidade óssea foi apresentada em 6 meses de tratamento.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

- hipersensibilidade (alergia) 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 (câncer do útero)] ou tumores pré-malignos [por exemplo, hiperplasia endometrial atípica não tratada (espessamento da membrana interna do útero)];
- sangramento genital (vaginal ou do útero) 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 (doença na coagulação do sangue) conhecidas;
- histórico ou diagnóstico de tromboembolismo venoso [trombose venosa profunda, embolia pulmonar (coágulos nas veias ou no pulmão)] ou histórico da associação destes distúrbios ao uso prévio de estrogênio;
- doença arterial tromboembólica ativa (coágulos nas artérias) ou em um passado recente [por exemplo, acidente vascular cerebral (derrame cerebral), infarto do miocárdio];

- uma doença no sangue denominada porfiria;
- endometriose (focos da membrana interna do útero presentes em outros órgãos ou locais no corpo).

O médico dará atenção especial se você possuir os seguintes problemas:

- doença da vesícula biliar;
- histórico de prurido (coceira) recorrente durante a gravidez;
- hipertensão (pressão alta);
- pacientes diabéticas requerem uma monitorização por causa de relatos de uma diminuição da tolerância à glicose (alteração no teste do açúcar no sangue) causada pela administração de estrogênios.

O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não é um anticoncepcional.

System[®] é indicado no tratamento dos sintomas decorrentes da deficiência hormonal durante a menopausa ou após a retirada dos ovários. Alguns destes sintomas são: fogachos (ondas de calor), ressecamento da vagina.

Você pode tomar banho com o **System**[®], mas nunca o exponha à luz solar direta.

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.

O risco relativo de ocorrência de doenças circulatórias parece aumentar quando a paciente é fumante (consumo de 15 ou mais cigarros por dia).

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, você será 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 (coágulos nos vasos);
- fatores de risco para tumores dependentes de estrogênio, por exemplo, parente de primeiro grau com câncer de mama;
- hipertensão (pressão alta);
- distúrbios hepáticos (por exemplo, adenoma (tumor) de fígado);
- diabetes mellitus;
- colelitíase (pedra na vesícula biliar);
- enxaqueca ou cefaleia intensa;
- lúpus eritematoso sistêmico (tipo de doença imunológica);
- histórico de hiperplasia endometrial (espessamento da membrana interna do útero);
- epilepsia;
- mastopatia (doença na mama).

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 (icterícia causada pela lentidão da vesícula);
- hipertrigliceridemia pré-existente (aumento dos triglicérides no sangue). Casos raros de grandes aumentos de triglicérides plasmáticos (“gorduras” no sangue) levando à pancreatite (inflamação do pâncreas) 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 (aumento do cálcio no sangue) e em pacientes com lesão ou insuficiência renal (falência dos rins).

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 (Espessamento da membrana interna do útero)

Os riscos de hiperplasia endometrial e carcinoma (câncer) 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 progestagênio seja administrado ao mesmo tempo por 12 - 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 (câncer) ou pré-maligna (pré cancerosa) 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 (retirada do útero) 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 hysterectomizadas 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 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. Estudos epidemiológicos relataram um risco aumentado de câncer de ovário em mulheres que fazem atualmente TRH em comparação com mulheres que nunca fizeram TRH. 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 (Women`s Health Initiative), sugerem que o uso de TRHs combinadas podem estar associado a um risco semelhante ou ligeiramente menor.

Tromboembolismo venoso (Coágulos nas veias)

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 ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não há um consenso sobre o possível papel de varizes em TEV.

Pacientes com um histórico de TEV ou estados trombofílicos (doença na coagulação do sangue) 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, dispnéia (falta de ar)].

Doença arterial coronariana (DAC) (Doença nos vasos do coração)

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) (Derrame Cerebral)

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.

Gravidez e amamentação

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Este medicamento não deve ser usado na presença de gravidez confirmada ou suspeita e de 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.

Interação medicamentosa

Existem alguns medicamentos que podem interferir com a ação de **System**[®], tais como barbitúricos, hidantoínas, carbamazepina, meprobamato, rifampicina, rifabutina, bosentana, uma classe de

medicamentos denominada “inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa” como a nevirapina e o efavirenz, além do fitoterápico Erva de São João.

Informe ao médico se você tomar um medicamento para epilepsia chamado lamotrigina. O uso concomitante com **System**[®] pode provocar redução do controle das convulsões.

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.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve conservar **System**[®] em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), em sua própria embalagem individual. Não refrigerar.

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

O **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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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, evite o contato dos dedos com a parte adesiva.

Aplique a parte adesiva imediatamente sobre uma área limpa e seca de pele íntegra e saudável, preferencialmente abaixo da cintura (no abdome, nádegas ou na parte inferior das costas), comprimindo-a firmemente durante aproximadamente 10 segundos. É aconselhável aplicar **System**[®] preferencialmente nas nádegas, pois, até o presente, a experiência demonstrou que ocorre menos irritação da pele nesta região.

Escolha um local onde haja pouca dobra da pele durante a movimentação do corpo e onde não haja forte atrito com a roupa, pois senão o adesivo não ficará bem aderido. A região escolhida deve estar seca e limpa, isenta de substâncias gordurosas (creme, loção ou talco), uma vez que, neste caso, o adesivo não adere à pele; além disto, para um melhor efeito da medicação, o adesivo não deve ser colocado em regiões que apresentam irritação local.

O adesivo não deve ser aplicado nas mamas.

Desde que o adesivo tenha sido corretamente aplicado, você pode tomar banho de chuveiro e usar loções de banho de base não oleosa. Durante o banho muito quente ou sauna, o adesivo pode descolar-se da pele. Neste caso, um novo adesivo deve ser aplicado imediatamente, mantendo o dia normal de troca.

O adesivo não pode ser exposto à luz solar.

Observar sempre se o adesivo está bem aderido à pele; caso esteja descolado, perdido ou inutilizado, deve ser trocado por outro. Neste caso, continue seguindo o mesmo tratamento, isto é, mantenha sempre os mesmos dias de troca.

Quando houver troca do adesivo, este deve ser removido, dobrado sobre a face adesiva e jogado no lixo.

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.

Posologia

O adesivo de **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.

A maneira mais simples é sempre trocá-lo nos mesmos dois dias da semana, por exemplo, 2^a e 5^a feiras.

Não aplique o adesivo 2 vezes seguidas em um mesmo local da pele. Após uma semana, você poderá aplicar um novo adesivo em um local já utilizado anteriormente.

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 pode ser indicado se você foi histerectomizada 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 no fígado ou rim grave.

Tratamento concomitante com progestagênios:

- durante o tratamento cíclico com estradiol o uso associado de progestogênios 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 progestogênios é recomendada durante os últimos 12 a 14 dias consecutivos de cada mês.

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

System[®] está disponível em três diferentes doses. Cada adesivo é formulado para liberar a substância ativa, o estradiol, de um modo controlado durante os 3 a 4 dias que o adesivo é utilizado. As três concentrações dos adesivos de **System**[®] liberam aproximadamente 25 mcg, 50 mcg e 100 mcg de estradiol durante 24 horas.

Não é esperado que a liberação da substância ativa, o estradiol, permaneça constante após os 4 dias de uso do adesivo. O adesivo removido ainda conterá substância ativa.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser cortado.

O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de trocar o adesivo no dia programado, troque-o assim que puder e continue seguindo o mesmo esquema de tratamento. O esquecimento de uma dose pode aumentar a probabilidade de sangramentos de escape.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As seguintes reações adversas ao medicamento foram relatadas por $\geq 1\%$ das pacientes tratadas com **System**[®], em estudos clínicos: candidíase genital (8,8%); hipersensibilidade (alergia) (2,9%); dor de cabeça (20,6%); tontura (1,0%); palpitações (1,0%); flatulência (4,9%); diarreia (1,0%); prurido (3,9%);

erupção cutânea (2,9%); mialgia (dor muscular) (5,9%); artralgia (dor nas articulações) (2,0%); dor nas mamas (12,7%); metrorragia (sangramento vaginal fora do período menstrual) (6,9%); dismenorreia (dor ao menstruar) (2,9%); dor (7,8%); edema (acúmulo de líquidos no corpo) periférico (5,9%); edema generalizado (3,9%); edema (2,9%); aumento de peso (3,9%). Além disso, foram relatadas em outros estudos clínicos as seguintes reações: náusea (2,4%); dor abdominal (1,8%); erupção cutânea no local da aplicação (20,8%); prurido (coceira) no local da aplicação (19,8%); eritema (vermelhidão) no local da aplicação (8,5%); reação no local da aplicação (3,3%); edema (inchaço) no local de aplicação (1,6%).

As seguintes reações adversas foram relatadas por <1% das pacientes tratadas com **System**[®], em estudos clínicos: câncer de mama; epilepsia, trombose (coágulos).

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 (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento, 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 (derrame cerebral), enxaqueca;

Distúrbios cardíacos: infarto do miocárdio;

Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda (coágulos nas veias);

Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino: embolia pulmonar (coágulos no pulmão);

Distúrbios gastrintestinais: distensão abdominal;

Distúrbios hepatobiliares: colelitíases (pedra nas vesículas);

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo: angioedema (acúmulo de líquido na pele);

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

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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”).

O uso de uma dose excessiva de **System**[®] é pouco provável em virtude do seu modo de administração, mas, se for necessário, os efeitos podem ser revertidos com a remoção do adesivo.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3336

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira - CRF/SP n° 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

LTS Lohmann Therapie Systeme AG

Andernach - Alemanha

Embalado (emb. secundária) por:

Janssen Pharmaceutica N.V.

Beerse - Bélgica

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada



Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/02/2017.

VP02

CCDS1604



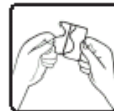
COMO FAZER PARA USAR SYSTEM®



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
09/02/2017	NA	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	O QUE DEVO SABER ANTES D USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS	Adesivo Transdérmico
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	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VPS	Adesivo Transdérmico