

**SYSTEM 25** mcg/die cerotto transdermico  
**SYSTEM 50** mcg/die cerotto transdermico  
**SYSTEM 75** µg/die cerotto transdermico  
**SYSTEM 100** µg/die cerotto transdermico

## **ESTRADIOLO**

### **CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Estrogeni naturali e semisintetici, non associati.

### **INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Sintomi da carenza di estrogeni conseguenti a menopausa fisiologica o indotta chirurgicamente, come ad esempio: vampate di calore, disturbi del sonno, atrofia urogenitale, instabilità emotiva. Nelle donne con utero intatto, deve essere usato, come terapia aggiuntiva, un progestinico per la prevenzione dell'iperplasia e del cancro dell'endometrio.

Terapia di seconda scelta per la prevenzione dell'osteoporosi in donne in postmenopausa, ad alto rischio di future fratture, che presentano intolleranze o controindicazioni specifiche ad altri farmaci autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi.

L'esperienza clinica in donne al di sopra dei 65 anni è limitata. Deve pertanto essere prestata particolare attenzione quando si inizia un trattamento con SYSTEM in questa popolazione di pazienti.

### **CONTROINDICAZIONI**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti; carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato; tumori maligni estrogeno-dipendenti (es. carcinoma endometriale) sospetti o accertati o forme tumorali pre-maligne (es. iperplasia endometriale atipica non trattata); sanguinamento vaginale di origine non accertata; gravidanza o allattamento; tromboembolismo venoso (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare) in atto o pregresso; note condizioni trombofiliche (es. carenza di proteina C, proteina S o di antitrombina); malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (es. accidente cerebrovascolare, angina, infarto miocardico); epatopatia acuta o storia di epatopatia finchè gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma; porfiria; gravi malattie renali.

### **PRECAUZIONI PER L'USO**

Prima di iniziare e, periodicamente durante la terapia sostitutiva a base di estrogeni, si raccomanda di eseguire una visita generale e ginecologica. Inoltre deve essere effettuata un'anamnesi personale e familiare completa. Frequenti emorragie interciclo, improvvisi sanguinamenti vaginali e anomalie riscontrate durante l'esame del seno richiedono ulteriori accertamenti.

La terapia ormonale sostitutiva per il trattamento dei sintomi della menopausa dovrebbe essere iniziata solamente in presenza di sintomi che possano intaccare seriamente la

qualità della vita. In tutti i casi è opportuno effettuare una valutazione del rapporto rischio/beneficio prima dell'inizio di un trattamento a lungo termine e comunque almeno una volta all'anno, inoltre, la terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere continuata solo finché il beneficio sia superiore al rischio.

Le evidenze riguardo i rischi associati alla terapia ormonale sostitutiva nel trattamento della menopausa precoce sono limitate. Tuttavia, poiché il livello di rischio assoluto nelle donne più giovani è basso, il bilancio tra benefici e rischi per queste donne può essere più favorevole rispetto alle donne anziane.

#### ***Visita medica e controlli successivi***

Prima di iniziare o riprendere una terapia ormonale sostitutiva, devono essere eseguite da parte del medico un'anamnesi familiare e personale completa. Devono inoltre essere eseguite una visita generale e una ginecologica (incluso l'esame di pelvi e seno), sulla base della storia clinica e delle controindicazioni ed avvertenze per l'uso.

Durante il trattamento sono raccomandati controlli clinici periodici di natura e frequenza adeguate al singolo caso. Si consiglia alle donne di riferire al proprio medico o all'infermiere ogni cambiamento nel loro seno.

Indagini cliniche, incluso il ricorso ad appropriati strumenti diagnostici per immagini, come la mammografia, devono essere eseguite in linea con i protocolli clinici correntemente accettati e le necessità cliniche del singolo caso.

#### ***Condizioni che richiedono un particolare controllo***

Nel caso una delle seguenti condizioni sia presente, o sia stata presente in passato, e/o sia stata aggravata dalla gravidanza o da un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere seguita attentamente. Si tenga particolarmente in considerazione che queste condizioni possono ripresentarsi od aggravarsi durante il trattamento con SYSTEM:

- Leiomiomi (fibroidi uterini) o endometriosi;
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito);
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti (es. ereditarietà di primo grado per carcinoma mammario);
- Ipertensione;
- Epatopatie (es. adenoma epatico);
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare;
- Colelitiasi;
- Emicrania o cefalea grave;
- Lupus eritematoso sistemico;
- Anamnesi di iperplasia endometriale (vedere di seguito);
- Epilessia;
- Asma;
- Otosclerosi.

#### ***Condizioni che richiedono un particolare monitoraggio durante la terapia con estrogeni***

- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica. Devono essere valutate con attenzione le pazienti con disfunzioni cardiache o renali
- Disturbi o moderata insufficienza epatica
- Storia di ittero colestatico

- Ipertrigliceridemia pre-esistente. In questa situazione, con terapia estrogenica, sono stati riportati rari casi di importante aumento dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite.

#### ***Indicazioni per un'immediata sospensione del trattamento***

Avvertire il proprio medico e sospendere immediatamente il trattamento in caso venga evidenziata l'esistenza di una controindicazione e nei seguenti casi:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica;
- Aumento significativo della pressione arteriosa;
- Insorgenza di cefalea di tipo emicranico;
- Gravidanza.

#### ***Iperplasia endometriale e carcinoma***

- Nelle donne non isterectomizzate, la somministrazione di soli estrogeni per periodi prolungati aumenta il rischio di iperplasia e di carcinoma dell'endometrio. Il rischio di carcinoma endometriale fra le pazienti che assumono soli estrogeni aumenta da 2 a 12 volte rispetto a quelle che non li assumono, in funzione della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Alla cessazione del trattamento il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.
- In donne non isterectomizzate l'aggiunta di un progestinico ciclicamente per almeno 12 giorni per mese/ciclo di 28 giorni o la terapia continua con estrogeno-progestinici previene l'incremento del rischio associato alla TOS con soli estrogeni.
- Per dosi orali di estradiolo >2 mg, estrogeni equini coniugati >0,625 mg e cerotti >50 µg/die, non è stata dimostrata la sicurezza a livello endometriale del progestinico aggiunto.
- Durante i primi mesi di trattamento possono verificarsi metrorragia da interruzione o perdite (spotting). Se la metrorragia da interruzione o lo spotting si verifica dopo un certo periodo di tempo dall'inizio del trattamento oppure continua dopo la sospensione del trattamento, deve esserne accertata la causa, anche mediante biopsia endometriale, per escludere un tumore maligno dell'endometrio.
- La stimolazione estrogena senza somministrazione di progestinico può portare ad una trasformazione pre-maligna o maligna dei focolai residui di endometriosi. Pertanto, deve essere considerata l'aggiunta di progestinici alla terapia estrogeno-sostitutiva nelle donne che sono state sottoposte ad isterectomia per endometriosi, nel caso di accertata endometriosi residua.

Per le donne non isterectomizzate che non tollerano o non possono usare un progestinico, può essere presa in considerazione la terapia con soli estrogeni, ma è raccomandato un monitoraggio a lungo termine, in particolare dell'endometrio, che può includere biopsie, da eseguire annualmente o ad intervalli inferiori, se si verifica sanguinamento o spotting.

#### ***Cancro alla mammella***

L'evidenza complessiva suggerisce un aumento di rischio di cancro alla mammella che dipende dalla durata della terapia ormonale sostitutiva in donne che assumono una TOS combinata estrogeno-progestinico e forse anche con soli estrogeni.

*Terapia combinata estrogeno-progestinico:*

Uno studio randomizzato controllato verso placebo, il Women's Health Initiative (WHI), e gli studi epidemiologici, hanno evidenziato che l'aumento del rischio di carcinoma mammario nelle donne che assumono TOS estrogeno-progestiniche si manifesta dopo circa 3 anni di utilizzo (vedere paragrafo 4.8).

*Terapia con soli estrogeni:*

Lo studio WHI non ha rilevato un aumento del rischio di carcinoma mammario in donne isterectomizzate che fanno uso di TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno riportato un piccolo aumento nel rischio di avere diagnosticato un cancro al seno che è sostanzialmente più basso rispetto a quello rilevato nelle donne che assumono combinazioni estrogeno-progestiniche (vedere paragrafo 4.8).

L'aumento del rischio si manifesta entro alcuni anni di trattamento, ma ritorna ai valori basali entro alcuni anni (al massimo cinque) dall'interruzione del trattamento. La TOS, specialmente le associazioni estrogeno-progestiniche, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può rendere più difficile l'individuazione radiologica di un eventuale tumore mammario.

Carcinoma ovarico

Il carcinoma ovarico è molto più raro di quello mammario. Una TOS di lunga durata (almeno 5-10 anni) con soli estrogeni è stata associata ad un rischio leggermente aumentato di carcinoma ovarico (vedere paragrafo 4.8). Alcuni studi, compreso lo studio WHI, suggeriscono che una TOS combinata di lunga durata possa conferire un rischio simile o di poco inferiore (vedere paragrafo 4.8).

Tromboembolismo venoso

- La TOS è associata ad un rischio relativo da 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi. Uno studio clinico e randomizzato controllato ed alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato che le donne sottoposte a terapia ormonale sostitutiva presentano un rischio due/tre volte maggiore rispetto alle donne che non la utilizzano. In queste ultime si stima che il numero di casi di tromboembolismo venoso che si potrebbero verificare in un periodo di 5 anni sia di circa 3 per 1000 donne di età compresa tra 50 e 59 anni e di 8 per 1000 donne di età compresa tra 60 e 69 anni. Si stima che in donne sane che fanno uso di terapia ormonale sostitutiva per 5 anni, il numero dei casi addizionali di tromboembolismo venoso (TEV) su un periodo di 5 anni sia di 2-6 casi (migliore stima = 4) per 1000 donne di età compresa tra 50 e 59 anni e 5-15 casi (migliore stima = 9) per 1000 donne di età compresa tra 60 e 69 anni. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di terapia ormonale sostitutiva che negli anni successivi.
- Pazienti con stati trombofilici accertati o con una TEV pregressa presentano un maggior rischio di TEV e la TOS può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3)

- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per il TEV includono, l'uso di estrogeni, l'età avanzata, interventi chirurgici maggiori, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>), la gravidanza/periodo postpartum, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non c'è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nel TEV. Come in tutti i pazienti operati, si deve porre una scrupolosa attenzione alle misure profilattiche per prevenire gli episodi di TEV post-operatorio. Quando si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di interventi di chirurgia elettiva, si deve prendere in considerazione la temporanea interruzione della TOS, se possibile da 4 fino a 6 settimane prima dell'intervento. La TOS non deve essere ripresa fino a completa mobilitazione della donna.
- In donne senza storia personale di TEV ma con un parente di primo grado con storia di trombosi in giovane età, occorre proporre lo screening per i difetti trombofilici, informando circa i limiti dello stesso (solo una percentuale di difetti trombofilici vengono identificati attraverso lo screening). Se si identifica un difetto trombofilico associato a trombosi nei membri della famiglia o se il difetto è “grave” (ad es. carenza di antitrombina, proteina S, proteina C o una combinazione dei difetti), SYSTEN può essere utilizzato solo dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio.
- Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono un accertamento accurato del rapporto beneficio-rischio della TOS.
- L'uso di SYSTEN deve essere sospeso se si verifica una tromboembolia venosa (TEV) dopo l'inizio della terapia. Le pazienti devono essere informate sul fatto che è necessario contattare il proprio medico immediatamente in caso di sintomi potenzialmente causati da tromboembolismo venoso (es. arto inferiore gonfio e dolente, improvviso dolore toracico, dispnea).
- Pazienti con una storia di tromboembolismo venoso (TEV) o stati trombofilici accertati possono essere esposti ad un maggior rischio di tromboembolismo venoso (TEV). La terapia ormonale sostitutiva può aumentare questo rischio. Una storia personale o familiare di tromboembolismo ricorrente o di aborto spontaneo ricorrente dovrebbe essere indagata al fine di escludere una predisposizione alla trombosi. Finché non sia stata effettuata una valutazione completa dei fattori trombofilici o iniziato un trattamento anticoagulante, l'uso della terapia ormonale sostitutiva in tali pazienti deve essere considerato come controindicato.

#### Patologia coronarica arteriosa (PCA)

Non ci sono evidenze, da studi randomizzati controllati, di protezione dall'infarto del miocardio per le donne che, con o senza PCA in atto, ricevono terapia combinata estrogeno-progestinico o terapia con soli estrogeni.

*Solo estrogeni:* dati randomizzati controllati non hanno evidenziato un aumento del rischio di PCA in donne isterectomizzate in terapia con solo estrogeni. Ci sono prove emergenti che l'inizio della terapia estrogenica può ridurre il rischio di PCA solo se avviene all'inizio della menopausa .

*Terapia di associazione estrogeno-progestinico:* il rischio relativo di PCA durante l'uso di TOS di associazione estrogeno-progestinico è leggermente aumentato. Il rischio assoluto di PCA dipende fortemente dall'età. Il numero di casi aggiuntivi di PCA a causa dell'uso di estrogeni-progestinici è molto basso nelle donne sane vicino alla menopausa, ma aumenta al crescere dell'età.

#### Ictus

La terapia di associazione estrogeno-progestinico e quella con soli estrogeni sono associate ad un aumento fino a 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non cambia con l'età o con la durata della menopausa. Tuttavia, poiché il rischio basale di ictus è strettamente età-dipendente, il rischio complessivo di ictus nelle donne che fanno uso di terapia ormonale sostitutiva aumenta con l'età.

Un ampio studio clinico randomizzato controllato [Women's Health Initiative (WHI) trial] ha mostrato, come risultato secondario, un aumento del rischio di ictus in donne sane durante il trattamento continuo e combinato con estrogeni coniugati e medrossiprogesterone acetato (MPA). Per le donne che non usano terapia ormonale sostitutiva si stima che il numero di casi di ictus che potrebbero verificarsi in un periodo di 5 anni sia di circa 3 per 1000 donne di età compresa tra 50 e 59 anni e di 11 per 1000 donne di età compresa tra 60 e 69 anni.

Si stima che per donne che usano estrogeni coniugati e MPA per 5 anni, il numero di casi addizionali potrebbe essere di 0-3 (migliore stima = 1) per 1000 donne di età compresa tra 50-59 anni e di 1-9 (migliore stima = 4) per 1000 donne di età compresa tra 60-69 anni. Non è noto se questo aumento di rischio possa coinvolgere anche altri farmaci utilizzati per la terapia ormonale sostitutiva.

#### Demenza

L'uso di TOS non migliora le funzioni cognitive. Ci sono alcune evidenze di aumento del rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano dopo i 65 anni di età la TOS combinata o a base di solo estrogeni in trattamento continuativo.

#### Altre condizioni

Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica e pertanto pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente monitorati. Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite attentamente durante la terapia estrogenica o la terapia ormonale sostitutiva poiché in questa condizione sono stati riportati casi di importanti aumenti dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite, a seguito di terapia estrogenica.

Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante l'ormone tiroideo, con conseguente aumento dei livelli di ormone tiroideo totale circolante misurato con il PBI (protein-bound iodine), T4 (metodo su colonna o RIA) o T3 (metodo RIA). La captazione T3 è ridotta a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T3 e T4 non sono modificate. Altre proteine leganti, come la corticoglobulina (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), possono essere aumentate e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le frazioni ormonali libere o biologicamente attive sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa I antitripsina, ceruloplasmina).

## **INTERAZIONI**

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli ottenibili senza prescrizione medica.

Alcuni farmaci possono alterare il metabolismo di SYSTEM. Esempi di tali farmaci sono barbiturici, idantoina, carbamazepina, meprobamato, fenitoina, rifampicina, rifabutina, bosentan, nevirapina, efavirenz, ritonavir e nelfinavir.

Anche l'assunzione contemporanea di preparazioni a base di erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) può alterare il metabolismo di SYSTEM, riducendone l'efficacia.

L'aumentato metabolismo degli estrogeni può quindi determinare effetti clinici ridotti e la comparsa di improvvisi sanguinamenti vaginali.

SYSTEM può diminuire l'efficacia della terapia anticonvulsivante con lamotrigina.

## **AVVERTENZE SPECIALI**

Non utilizzare SYSTEM come contraccettivo.

Non applicare creme, lozioni o polveri sulla pelle dove viene applicato il cerotto per prevenire interferenze con le proprietà adesive di SYSTEM.

### **Gravidanza e allattamento**

SYSTEM non è indicato in gravidanza e durante l'allattamento. Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Se si verifica una gravidanza durante l'utilizzo di SYSTEM, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

### **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono noti gli effetti di SYSTEM sulla capacità di guidare autoveicoli od utilizzare macchinari.

## **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

### **Adulti**

SYSTEM deve essere applicato due volte alla settimana: ogni cerotto deve essere sostituito con un nuovo cerotto ogni 3-4 giorni.

SYSTEM viene usato generalmente in modo ciclico: 3 settimane di trattamento seguite da 1 settimana senza cerotto. Durante questa settimana si possono verificare perdite ematiche.

La mancata assunzione di una o più dosi può aumentare la probabilità che si verifichino abbondanti o lievi perdite ematiche.

Un trattamento continuo con SYSTEM può essere indicato in donne isterectomizzate oppure in caso di gravi sintomi da carenza estrogenica durante il periodo senza terapia.

Si consiglia di iniziare la terapia con SYSTEM 50 mcg/die. La dose potrà poi essere corretta, se necessario, in funzione dell'eventuale presenza di sintomi persistenti da eccesso di estrogeni o in funzione della mancanza di efficacia.

Per la terapia di mantenimento si consiglia di adottare la dose minima efficace.

Per il trattamento dell'osteoporosi si raccomanda l'uso di SYSTEM 50 mcg/die, 75 mcg/die o 100 mcg/die secondo prescrizione medica. Non deve essere superata la dose di 100 mcg di estradiolo nelle 24 ore.

Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire aggiustamenti di dose nei pazienti con gravi malattie epatiche o renali.

Per il trattamento dei sintomi post-menopausali deve essere utilizzata la dose efficace più bassa. La terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere continuata solo finché il beneficio nell'alleviare i sintomi più gravi sia superiore ai rischi.

Il trattamento con progestinico è raccomandato nelle donne non isterectomizzate:

- in caso di trattamento continuo con SYSTEM per 12-14 giorni consecutivi al mese
- in caso di trattamento ciclico di 21 giorni con SYSTEM durante gli ultimi 12-14 giorni (cioè a partire dal giorno 8 o 10 del ciclo)

Nelle donne con utero intatto l'uso di SYSTEM 75 mcg/die e 100 mcg/die non è raccomandato, poiché non è stata studiata la sicurezza per l'endometrio di una terapia con progestinico in aggiunta a dosi transdermiche di estradiolo superiori a 50 mcg al giorno.

A meno che non vi sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'aggiunta di un progestinico non è raccomandata in donne senza utero.

Se esiste una precedente diagnosi di endometriosi, l'aggiunta di progestinico a SYSTEM deve essere effettuata anche per le donne isterectomizzate.

Dopo l'inizio del trattamento con il progestinico si possono avere sanguinamenti vaginali.

### **Bambini**

SYSTEM non è indicato nei bambini

### **Anziani**

Non ci sono dati sufficienti per l'uso di SYSTEM negli anziani (>65 anni).

### **Modo di somministrazione**

SYSTEM deve essere applicato su pelle intatta, pulita, asciutta e priva di arrossamenti o irritazioni. La zona di applicazione è quella del tronco al di sotto della vita.

L'uso di creme, lozioni o polveri può interferire con le proprietà adesive del cerotto.

**E' importante che SYSTEM non venga applicato sul seno o vicino ad esso.**

L'area di applicazione dovrebbe essere cambiata, si deve mantenere un intervallo di almeno una settimana prima di riapplicare il cerotto nello stesso punto. La zona scelta non deve essere danneggiata o irritata. Non applicare sulla vita per evitare eccessivi sfregamenti del cerotto.

Il cerotto deve essere applicato immediatamente dopo l'apertura del sacchetto. Rimuovere una parte del foglio di protezione. Applicare la parte adesiva esposta partendo dal bordo verso il centro, evitando che si formino pieghe. Rimuovere ora la seconda parte del foglio di protezione ed applicare il resto del cerotto. Evitando pieghe, premere con il palmo della mano per far aderire il cerotto alla pelle e per portarlo alla temperatura corporea, ideale per ottenere l'effetto adesivo ottimale.

Evitare il contatto delle dita con la parte adesiva del cerotto durante l'applicazione.

Se il cerotto si dovesse staccare, se ne deve sempre applicare uno nuovo, mantenendo però lo stesso giorno per il cambio del cerotto.

Se SYSTEM è applicato correttamente si può fare tranquillamente il bagno e la doccia. Tuttavia si raccomanda di rimuovere il cerotto prima di una eventuale sauna e di applicarne uno nuovo immediatamente dopo.

Se si dimentica di cambiare il cerotto, la sostituzione deve avvenire appena ci si ricorda. Tuttavia, la successiva sostituzione deve seguire la periodicità abituale. Dimenticare una dose può aumentare la probabilità di sanguinamenti interciclo e spotting.

Per rimuovere il cerotto sollevarne un lato e staccarlo dalla pelle.

Se dovesse rimanere dell'adesivo sulla pelle, rimuoverlo lavando con acqua e sapone o sfregandolo con le dita.

### **SOVRADOSAGGIO**

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di SYSTEM avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

In caso di sovradosaggio i sintomi possono includere dolore al seno o tensione mammaria, nausea, sanguinamento vaginale anche abbondante, crampi addominali e/o gonfiore. Gli effetti possono risolversi staccando il cerotto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di SYSTEM, si rivolga al medico o al farmacista.

### **EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, SYSTEM può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono manifestarsi con certe frequenze, che sono definite come segue:

- molto comune: colpisce più di 1 paziente su 10
- comune: colpisce da 1 a 10 pazienti su 100
- non comune: colpisce da 1 a 10 pazienti su 1000
- raro: colpisce da 1 a 10 pazienti su 10000
- molto raro: colpisce meno di 1 paziente su 10000
- non noto: la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili

Gli effetti indesiderati che seguono sono stati osservati con SYSTEM:

#### **Molto comuni:**

- Prurito al sito di applicazione
- Eruzione cutanea al sito di applicazione

#### **Comuni:**

- Mal di testa
- Dolore addominale
- Diarrea
- Nausea
- Prurito
- Eruzione cutanea
- Artralgia
- Sanguinamento uterino/vaginale (incluso Spotting)
- Metrorragia
- Dolore
- Eritema al sito di applicazione
- Edema al sito di applicazione
- Reazione al sito di applicazione

- Aumento del peso
- Diminuzione del peso

**Non comuni:**

- Candisosi genitale
- Ipersensibilità
- Umore depresso
- Capogiro
- Disturbi visivi
- Palpitazioni
- Flatulenza
- Dispepsia
- Eritema nodoso
- Orticaria
- Mialgia
- Dolore al seno
- Tensione mammaria
- Edema
- Edema Generalizzato
- Edema periferico

**Rari:**

- Carcinoma mammario
- Ansia
- Diminuzione o aumento della libido
- Epilessia
- Emicrania
- Intolleranza alle lenti a contatto
- Trombosi
- Distensione addominale
- Gonfiore
- Vomito
- Colelitiasi
- Irsutismo
- Acne
- Crampi muscolari
- Dismenorrea
- Perdite vaginali
- Sindrome simil-premestruale
- Ingrossamento del seno
- Affaticamento

**Non noti:**

- Carcinoma endometriale
- Accidente cerebrovascolare
- Infarto miocardico
- Trombosi venosa profonda

- Embolia polmonare
- Angioedema

Altre reazioni avverse riportate durante l'uso di terapia estro/progestinica:

- colecistopatie
- disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare
- probabile demenza sopra i 65 anni

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

### **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

*Scadenza:* vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

*Precauzioni particolari per la conservazione:*

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Il cerotto utilizzato deve essere ripiegato su se stesso ed eliminato con i rifiuti domestici (non gettare nella toilette).

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. L'avvertenza vale anche per il cerotto già utilizzato.

### **COMPOSIZIONE**

#### ***SYSTEM 25 mcg/die cerotto transdermico***

Un cerotto transdermico che libera 25 mcg di estradiolo nelle 24 ore contiene:

*Principio attivo:* estradiolo emiidrato 1,6 mg (pari a estradiolo 1,55 mg).

*Eccipienti:* Strato adesivo: copolimero acrilico/vinilacetico, gomma Guar. Strato di sostegno: film in polietilene tereftalato. Pellicola protettiva (da rimuovere prima dell'applicazione): polietilene tereftalato siliconato.

#### ***SYSTEM 50 mcg/die cerotto transdermico***

Un cerotto transdermico che libera 50 mcg di estradiolo nelle 24 ore contiene:

*Principio attivo:* estradiolo emiidrato 3,2 mg (pari a estradiolo 3,10 mg).

*Eccipienti:* Strato adesivo: copolimero acrilico/vinilacetico, gomma Guar. Strato di sostegno: film in polietilene tereftalato. Pellicola protettiva (da rimuovere prima dell'applicazione): polietilene tereftalato siliconato.

**SYSTEM 75 µg/die cerotto transdermico**

Un cerotto transdermico che libera 75 µg di estradiolo nelle 24 ore contiene:

Principio attivo: estradiolo emiidrato 4,8 mg (pari a estradiolo 4,65 mg).

Eccipienti: Strato adesivo: copolimero acrilico/vinilacetico, gomma Guar. Strato di sostegno: film in polietilene tereftalato. Pellicola protettiva (da rimuovere prima dell'applicazione): polietilene tereftalato siliconato.

**SYSTEM 100 µg/die cerotto transdermico**

Un cerotto transdermico che libera 100 µg di estradiolo nelle 24 ore contiene:

Principio attivo: estradiolo emiidrato 6,4 mg (pari a estradiolo 6,20 mg).

Eccipienti: Strato adesivo: copolimero acrilico/vinilacetico, gomma Guar. Strato di sostegno: film in polietilene tereftalato. Pellicola protettiva (da rimuovere prima dell'applicazione): polietilene tereftalato siliconato.

**FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Cerotto transdermico

SYSTEM 25 mcg/die cerotto transdermico - 8 cerotti

SYSTEM 50 mcg/die cerotto transdermico - 8 cerotti

SYSTEM 75 µg/die cerotto transdermico - 8 cerotti

SYSTEM 100 µg/die cerotto transdermico - 8 cerotti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen-Cilag SpA

Via M. Buonarroti, 23

20093 Cologno Monzese (MI)

**PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg, 30

B-2340 Beerse (Belgio)

**REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO**

07/2013