

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SYSTEM 25 µg/die cerotto transdermico

SYSTEM 50 µg/die cerotto transdermico

SYSTEM 75 µg/die cerotto transdermico

SYSTEM 100 µg/die cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SYSTEM 25 µg/die cerotto transdermico

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

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

SYSTEM 50 µg/die cerotto transdermico

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

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

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).

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).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

SYSTEM è un cerotto transdermico adesivo, a matrice, di forma quadrata, trasparente, con uno spessore di circa 0,1 mm da applicare sulla pelle.

SYSTEM è un foglio laminato composto da due strati. Il primo strato è una lamina di sostegno flessibile, trasparente, praticamente incolore. Il secondo strato è una pellicola adesiva (matrice) formata da adesivo acrilico e gomma guar che contiene estradiolo emiidrato (17-β-estradiolo). Il cerotto è protetto da una pellicola di poliestere che è a contatto con la matrice adesiva e viene rimossa prima dell'applicazione del cerotto sulla pelle. Ogni lato della pellicola di poliestere è rivestito da silicone. La pellicola protettiva ha un taglio a "S" inciso nel mezzo per facilitarne la rimozione prima dell'uso. Ogni cerotto di SYSTEM è contenuto in un sacchetto di protezione, ermeticamente sigillato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei 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.

4.2. **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

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 metrorragia e spotting.

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

Si consiglia di iniziare la terapia con SYSTEM 50 µg/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 µg/die, 75 µg/die o 100 µg/die secondo prescrizione medica. Non deve essere superata la dose di 100 µg di estradiolo nelle 24 ore.

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

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 finchè il beneficio nell'alleviare i sintomi più gravi non sia superiore al rischio.

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)

Durante lo sviluppo clinico di SYSTEM sono stati utilizzati, in combinazione con SYSTEM 50 µg/die (13 cicli, n = 147) e SYSTEM 50 µg/die e 75 µg/die (24 mesi, n = 120), 1 mg di noretisterone per via orale durante gli ultimi 12 giorni del ciclo e 10 mg/die di diidrogesterone, rispettivamente.

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 (vedere paragrafo 6.6.).

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

4.3. Controindicazioni

- Nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- Carcinoma mammario sospetto, in atto o pregresso,
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti (es. carcinoma endometriale) sospetti o accertati o forme tumorali pre-maligne (es. iperplasia endometriale atipica non trattata);
- Sanguinamento genitale di origine non accertata;
- Gravidanza o allattamento;
- Epatopatia acuta, o storia di epatopatia fino a quando gli esami di funzionalità epatica non sono tornati nella norma;
- 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, vedere paragrafo 4.4);
- Malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (es. accidente cerebrovascolare, angina, infarto miocardico);
- Porfiria;
- Gravi malattie renali.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 (TOS) 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, deve essere raccolta dal medico l'anamnesi familiare e personale completa. Devono inoltre essere eseguite una visita generale e 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. Le donne dovrebbero essere consigliate di riferire al proprio medico o personale sanitario ogni cambiamento del loro seno (vedere "Cancro alla mammella").

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 ad es. ereditarietà di primo grado per carcinoma mammario;
- Ipertensione;
- Epatopatie (es. adenoma epatico);
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare;
- Colelitiasi;
- Eemicrania o cefalea grave;
- Lupus eritematoso sistemico;
- Anamnesi di iperplasia endometriale (vedere di seguito);
- Epilessia;
- Mastopatia;
- Asma;
- Otosclerosi.

- Angioedema ereditario

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

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso nel caso venga evidenziata l'esistenza di una controindicazione (come descritto nel paragrafo 4.3) 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 estro-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 (vedere paragrafo 4.8).
- Uno studio clinico randomizzato e 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 di 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 50-59 anni e 5-15 casi (migliore stima = 9) per 1000 donne di età compresa tra 60-69 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/m²), 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 mobilizzazione 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 queste pazienti è 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.

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.

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 .

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 (vedere paragrafo 4.8).

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 le 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 riguardare 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. Non è noto se ciò può applicarsi alle donne più giovani in postmenopausa o ad altri farmaci per la terapia ormonale sostitutiva.

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).
- Può verificarsi occasionalmente cloasma, specialmente in donne con una storia di cloasma gravidico. Donne con tendenza al cloasma devono minimizzare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante la terapia ormonale sostitutiva.

Non utilizzare SYSTEM come contraccettivo.

Tenere SYSTEM lontano dalla portata dei bambini e degli animali.

4.5. **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Il metabolismo degli estrogeni può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze di cui sia nota l'azione d'induzione degli enzimi del metabolismo dei farmaci, in modo specifico gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad es. fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina) e gli anti-infettivi (ad es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, sebbene noti come forti inibitori degli isoenzimi del citocromo P450 rivelano, al contrario proprietà inducenti se usati insieme agli ormoni steroidei. Si potrebbero avere effetti sul metabolismo del farmaco con preparazioni a base di erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), che provoca sia l'induzione di alcuni isoenzimi del citocromo P450 nel fegato (es. CYP 3A4) sia della P-glicoproteina. L'induzione degli isoenzimi P450 può ridurre la concentrazione plasmatica dell'estrogeno presente in SYSTEM, con possibile diminuzione degli effetti terapeutici e comparsa di improvvisi sanguinamenti vaginali.

Con la somministrazione transdermica si evita l'effetto di primo passaggio nel fegato e quindi, gli estrogeni applicati per via transdermica possono essere meno influenzati dagli induttori enzimatici rispetto agli ormoni assunti per via orale.

È dimostrato che i contraccettivi orali contenenti estrogeni causano una diminuzione significativa della concentrazione plasmatica di lamotrigina per induzione della glucuronidazione della lamotrigina. Ciò può ridurre il controllo delle crisi convulsive. Sebbene la possibile interazione tra terapia ormonale sostitutiva contenente estrogeni e lamotrigina non sia stata studiata, ci si aspetta che un'interazione simile esista. Tale interazione può portare ad un ridotto controllo delle crisi convulsive in donne che assumono entrambi i farmaci; pertanto, in conclusione, può rendersi necessario un aggiustamento di dosaggio della lamotrigina.

Clinicamente, un aumento del metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può causare una diminuzione del loro effetto e cambiamenti del profilo di sanguinamento uterino.

4.6. **Gravidanza e allattamento**

Gravidanza

SYSTEM non è indicato in gravidanza.

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

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti finora, relativi ad accidentale esposizione del feto agli estrogeni, non indicano alcun effetto teratogeno o fetotossico.

Allattamento

SYSTEM non è indicato durante l'allattamento.

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

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

4.8. **Effetti indesiderati**

La sicurezza di SYSTEM® è stata valutata in 2584 soggetti che hanno partecipato a 15 studi clinici e hanno ricevuto almeno una somministrazione di SYSTEM. In 8 dei 15 studi clinici (N=1739 soggetti), ai soggetti sono state fatte domande circa eventuali segni e sintomi comparsi nel sito di applicazione. Sulla base dei dati di sicurezza di questi studi, le più comuni (incidenza $\geq 5\%$) reazioni avverse riportate (ADRs) sono state (con % di incidenza): eruzione cutanea al sito di applicazione (20,8%), prurito al sito di applicazione (19,8%), eritema al sito di applicazione (8,5%), mal di testa (7,8%) e dolore al seno (6,6%).

Includendo le reazioni avverse sopra menzionate, la seguente tabella mostra le ADRs che sono state riportate con l'uso di SYSTEM sia dagli studi clinici che dalle esperienze post marketing. Si applicano le seguenti definizioni per le diverse frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere stimata dai dati degli studi clinici disponibili).

Classificazione sistemica organica	Reazioni Avverse al Farmaco				
	Categoria di frequenza				
	Molto Comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non Comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Non Nota
Infezioni ed infestazioni			Candidosi genitale		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Carcinoma mammario	Carcinoma endometriale
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		
Disturbi psichiatrici			Umore depresso	Ansia, Diminuzione della libido o aumento della libido	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Capogiro	Epilessia, Emicrania	Accidente cerebrovascolare
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi	Intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie cardiache			Palpitazioni		Infarto miocardico
Patologie vascolari				Trombosi	Trombosi venosa profonda
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					Embolia polmonare
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, Diarrea, Nausea	Flatulenza, Dispepsia	Distensione addominale, Gonfiore, Vomito	

Classificazione sistemica organica	Reazioni Avverse al Farmaco				
	Categoria di frequenza				
	Molto Comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 a <1/10)	Non Comune (≥ 1/1.000 a <1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a <1/1.000)	Non Nota
Patologie epatobiliari				Colelitiasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, Eruzione cutanea	Eritema nodoso, Orticaria	Irsutismo, Acne	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	Mialgia	Crampi muscolari	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Sanguinamento uterino/vaginale incluso spotting, Metrorragia	Dolore al seno, Tensione mammaria	Dismenorrea, Perdite vaginali, Sindrome simil-premenstruale, Ingrossamento del seno	
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Prurito al sito di applicazione*, Eruzione cutanea al sito di applicazione*	Dolore, Eritema al sito di applicazione*, Edema al sito di applicazione*, Reazione al sito di applicazione*	Edema, Edema Generalizzato, Edema periferico	Affaticamento	
Esami diagnostici		Aumento del peso o diminuzione del peso			

*Sollecitata la segnalazione di segni/sintomi (registrati come si/no) in 8 studi clinici di SYSTEM

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 (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di cancro alla mammella

- Si riporta un aumento fino a 2 volte del rischio di comparsa di cancro alla mammella nelle donne che assumono una terapia combinata estrogeno-progestinico per più di 5 anni.
- Qualsiasi aumento di rischio nelle donne in terapia con soli estrogeni è sostanzialmente minore di quella osservata nelle donne che assumono l'associazione estrogeno-progestinico.
- Il livello di rischio dipende dalla durata dell'uso (vedere paragrafo 4.4)
- Vengono presentati i risultati del più ampio studio randomizzato controllato verso placebo (studio WHI) e del più grande studio epidemiologico (MWS).

Million Women Study (MWS) – **Stima** del rischio aggiuntivo di cancro alla mammella dopo 5 anni d'uso

Intervallo di età (anni)	Casi aggiuntivi per 1000 donne mai sottoposte a terapia ormonale per un periodo di 5 anni *2	Rischio relativo & IC al 95%#	Casi aggiuntivi per 1000 donne sottoposte a TOS per un periodo di 5 anni (IC 95%)
Terapia sostitutiva con soli estrogeni			

50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Associazione estrogeno-progestinico			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
#Rischio relativo complessivo. Il rischio relativo non è costante ma aumenta con l'aumento della durata d'uso Nota: poiché l'incidenza di fondo del cancro alla mammella si differenzia per i paesi EU, il numero di casi aggiuntivi di carcinoma mammario cambiano in modo proporzionale. *2 presi dai tassi di incidenza al basale nei paesi in via di sviluppo			

Studi US WHI – rischio aggiuntivo di cancro alla mammella dopo 5 anni d'uso

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo per un periodo di 5 anni	Rischio relativo & IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 donne sottoposte a TOS per un periodo di 5 anni (IC 95%)
Terapia sostitutiva con soli estrogeni			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*3
Associazione estrogeno-progestinico **			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*3 Studio WHI in donne isterectomizzate, che non hanno mostrato un aumento del rischio di carcinoma mammario

** quando l'analisi è stata limitata alle donne che non avevano usato TOS prima dello studio, non è stato osservato un aumento del rischio apparente durante i primi 5 anni di trattamento: dopo i primi 5 anni il rischio è risultato più alto rispetto alle non utilizzatrici.

Rischio di carcinoma dell'endometrio

Donne in post-menopausa con utero

Il rischio di carcinoma dell'endometrio è, per le donne che non fanno uso di TOS, di circa 5 donne su 1000.

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni in donne non isterectomizzate non è raccomandata perché aumenta il rischio di carcinoma dell'endometrio (vedere paragrafo 4.4).

L'aumento del rischio di carcinoma dell'endometrio, che dipende dalla durata del trattamento con soli estrogeni e dalla dose, negli studi epidemiologici varia da 5 a 55 casi aggiuntivi diagnosticati ogni 1000 donne con età compresa tra i 50 e i 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico ad una terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento del rischio. Nello studio MWS l'uso di TOS combinata (sequenziale o continua) per 5 anni non ha aumentato il rischio di carcinoma dell'endometrio (RR di 1,0 (0,8-1,2)).

Carcinoma ovarico

L'uso a lungo termine di TOS a base di soli estrogeni e dell'associazione estrogeno-progestinico sono risultate associate a un leggero aumento del rischio di carcinoma ovarico. Nello studio MWS, per 5 anni di TOS è risultato 1 caso extra ogni 2500 pazienti.

Rischio di tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un aumento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ovvero trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di utilizzo della terapia ormonale (vedere paragrafo 4.4).

Vengono presentati i risultati degli studi WHI:

Studi WHI – rischio aggiuntivo di TEV per 5 anni d'uso

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo per un periodo di 5 anni	Rischio relativo & IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 donne sottoposte a TOS

Somministrazione orale di soli estrogeni*4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (3-10)
Somministrazione orale dell'associazione estrogeno-progestinico			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

4* Studio in donne isterectomizzate

Rischio di patologia coronarica arteriosa

Il rischio di patologia coronarica arteriosa è leggermente aumentato in pazienti di età superiore ai 60 anni che utilizzano la TOS che associa estrogeno-progestinico (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

L'uso della terapia con soli estrogeni e della terapia estrogeno-progestinica è associata ad un aumento fino a 1,5 volte del rischio relativo di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non è aumentato durante l'uso della TOS.

Il rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata del trattamento, ma, poiché il rischio di base è strettamente età-dipendente, il rischio complessivo di ictus in donne che usano la TOS aumenta con l'età, vedere paragrafo 4.4.

Studi WHI combinati – rischio aggiuntivo di ictus ischemico*5 per 5 anni d'uso

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo per un periodo di 5 anni	Rischio relativo & IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 donne sottoposte a TOS per un periodo di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

5* non è stata fatta alcuna differenziazione fra ictus ischemico ed emorragico

4.9. Sovradosaggio

Il sovradosaggio è poco probabile con questa tipologia di applicazione. In alcune donne posso verificarsi nausea, vomito e sanguinamento da sospensione. Non c'è un antidoto specifico e il trattamento deve essere sintomatico. Il cerotto deve essere rimosso.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: estrogeni naturali e semisintetici, non associati

Codice ATC: G03CA03

SYSTEM contiene il 17-β-estradiolo sintetico, che è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano, il più potente estrogeno prodotto dall'ovaio. Compensa la perdita della produzione di estrogeni nella menopausa e ne allevia i sintomi. Gli estrogeni prevengono la perdita di massa ossea dopo la menopausa o dopo ovariectomia. La sintesi del 17-β-estradiolo nei follicoli ovarici è regolata dall'ipofisi. Come tutti gli ormoni steroidei, l'estradiolo diffonde liberamente nelle cellule target dove si lega a specifiche macromolecole (recettori). Il complesso estradiolo-recettore interagisce con il DNA genomico e modifica l'attività di trascrizione del DNA. Questo provoca un aumento o una diminuzione della sintesi proteica e un cambiamento delle funzioni cellulari.

L'estradiolo viene secreto in quantità diverse durante il ciclo mestruale. L'endometrio è altamente sensibile all'estradiolo, che regola la proliferazione endometriale durante la fase follicolare del ciclo e, assieme al progesterone, provoca variazioni secretorie durante la fase luteinica. Nella fase immediatamente precedente la menopausa, la secrezione di estradiolo diviene irregolare ed alla fine cessa del tutto. L'assenza di estradiolo è associata ai sintomi tipici della menopausa, come instabilità vasomotoria, disturbi del sonno, depressione dell'umore, atrofia vulvovaginale e urogenitale ed aumento della perdita ossea. In aggiunta, si

ha una crescente evidenza di un aumento dell'incidenza di malattie cardiovascolari dovute ad assenza di estrogeno.

Diversamente da quanto accade con gli estrogeni orali, la stimolazione della sintesi epatica di proteine viene in gran parte evitata con la somministrazione transdermica, con conseguente mancanza di effetto sui livelli circolanti del substrato della renina, delle globuline leganti gli ormoni tiroidei, della globulina legante gli ormoni sessuali e della globulina legante il cortisolo. Allo stesso modo, anche i fattori della coagulazione non sembrano essere modificati.

La terapia sostitutiva estrogenica compensa efficacemente la deplezione dell'estrogeno endogeno nella maggior parte delle donne in postmenopausa.

E' stato dimostrato che la somministrazione transdermica di estradiolo è efficace nel trattamento dei sintomi della menopausa e, alle dosi di 50 µg/giorno o maggiori, previene la perdita ossea della postmenopausa.

Nelle donne in postmenopausa, SYSTEM aumenta i livelli di estradiolo fino ai livelli corrispondenti all'inizio e alla metà della fase follicolare, con conseguente significativa diminuzione delle vampate di calore, favorevole miglioramento dell'indice di Kupperman e della citologia vaginale.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in donne in postmenopausa che riferivano 8 o più vampate di calore al giorno, da moderate a severe, il trattamento con SYSTEM 50 µg/die o con SYSTEM 100 µg/die ha portato ad una diminuzione, statisticamente significativa rispetto a placebo, sia del numero di vampate in generale sia di quelle con intensità da moderata a severa. Il trattamento con SYSTEM 100 µg/die ha portato ad una diminuzione, nella frequenza delle vampate, del 92%, quello con SYSTEM 50 µg/die ad una diminuzione del 86%, mentre la risposta al placebo è stata del 55%. Con SYSTEM la percentuale di donne libere da sintomi, nel periodo tra la 9^a e la 12^a settimana di trattamento, è stata del 38% e del 37% rispettivamente e del 5% con placebo.

La terapia sostitutiva estrogenica è uno dei mezzi terapeutici più efficaci per la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne ed è stato dimostrato che riduce il riassorbimento osseo e ritarda o arresta l'osteoporosi nelle donne in postmenopausa. Il meccanismo d'azione dell'estrogeno è simile a quello di altri agenti anti-riassorbimento: con la diminuzione del riassorbimento osseo e il riempimento dello spazio rimodellato è possibile un aumento del 5-10% della densità minerale ossea.

In studi caso-controllo in donne caucasiche, la terapia sostitutiva estrogenica è stata associata ad un riduzione dell'incidenza nelle fratture dell'anca e del polso nelle donne che avevano iniziato la terapia nei primi anni della menopausa.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in donne sane in postmenopausa, il trattamento con SYSTEM 50 µg/die e con SYSTEM 100 µg/die è risultato in un incremento, statisticamente significativo, della densità minerale ossea della colonna vertebrale a livello lombare, del radio distale e dell'anca. La variazione media della densità minerale ossea nella colonna lombare dopo 2 anni di trattamento con SYSTEM 50 µg/die è stata del +6,2% verso il placebo e del +4,1% verso la valutazione basale. L'analisi della varianza su misurazioni ripetute ha mostrato variazioni statisticamente significative verso il placebo al mese 6 di trattamento ed oltre. La variazione media della densità minerale ossea con SYSTEM 100 µg/die è stata del +7,4% verso il placebo e del +5,3% verso la valutazione basale.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'estradiolo è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale e ampiamente metabolizzato dalla mucosa intestinale e dal fegato durante il primo passaggio epatico.

L'assorbimento transdermico dell'estradiolo è sufficiente a produrre un effetto sistemico.

L'estradiolo si distribuisce ampiamente nei tessuti e, nel siero, si lega all'albumina (~60-65%) e alle globuline leganti gli ormoni sessuali (~35-45%).

La frazione ematica delle proteine di legame rimane inalterata dopo somministrazione di estradiolo per via transdermica. L'estradiolo viene metabolizzato principalmente ad estrone, meno attivo farmacologicamente, e suoi coniugati. L'estradiolo, l'estrone e l'estrone solfato si trasformano uno nell'altro e vengono escreti con le urine come glucuronidi e solfati. L'estradiolo viene metabolizzato nella pelle solo in piccola parte. L'estradiolo è velocemente eliminato dal sistema circolatorio. L'emivita di eliminazione è di ~1 ora dopo somministrazione endovenosa.

In uno studio di proporzionalità di dose, con una singola applicazione di SYSTEM 25 µg/die, SYSTEM 50 µg/die, SYSTEM 75 µg/die e SYSTEM 100 µg/die in donne in postmenopausa, le concentrazioni sieriche di estradiolo sono aumentate rapidamente da livelli pretrattamento di ~3 pg/mL a concentrazioni medie superiori a 20 pg/mL dopo 4 ore dall'applicazione del cerotto. Le concentrazioni sieriche di estradiolo raggiunte dopo l'applicazione di SYSTEM sono risultate direttamente proporzionali alla dimensione del cerotto.

Durante il periodo di applicazione di SYSTEM 25 µg/die, SYSTEM 50 µg/die, SYSTEM 75 µg/die e SYSTEM 100 µg/die le concentrazioni ematiche medie di estradiolo si sono mantenute al di sopra del basale, risultando all'incirca pari a 23, 44, 71 e 101 pg/mL, rispettivamente. L'emivita sierica media di estradiolo è stata di 5 -11 ore dopo la rimozione del cerotto, indicativa dell'effetto deposito nella pelle. Durante il trattamento, il rapporto medio fra le concentrazioni sieriche di estradiolo ed estrone è aumentato da ≤ 0,1 prima del trattamento a una media di 0,61-0,93-1,10-1,30 rispettivamente, e questo rapporto si è mantenuto durante tutto il periodo di applicazione del cerotto. Entro ventiquattro ore dalla rimozione del cerotto, le concentrazioni sieriche di estradiolo e di estrone sono ritornate rapidamente ai valori precedenti il trattamento. Diversamente dalle preparazioni orali, il rapporto tra estradiolo ed estrone durante l'uso di SYSTEM, è rimasto in un range fisiologico inferiore a 2, simile a quello nelle donne in postmenopausa.

5.3. **Dati preclinici di sicurezza**

L'estradiolo è un estrogeno naturale presente nell'uomo e negli animali. L'etinilestradiolo (EE), un estrogeno sintetico ampiamente utilizzato, è molto simile all'estradiolo in termini di attività estrogenica ma con una potenza più elevata e pertanto potenzialmente più tossico dell'estradiolo. Studi di tossicità acuta con etinilestradiolo sono stati condotti in topi, ratti e cani. La DL₅₀ nei ratti è stata 5,3 g/kg per i maschi e 3,2 g/kg per le femmine. Nel cane non è stata osservata mortalità dopo dosi singole fino a 5,0 g/kg. Queste dosi sono da 50.000 a 78.000 volte circa la dose prevista per l'uso clinico del farmaco. In studi cronici e di carcinogenesi degli estrogeni nei roditori, si è osservato un aumento dell'effetto farmacologico. Negli studi di tossicità cronica le differenze fra le specie, per quanto riguarda la regolazione ormonale ed il metabolismo, sono cruciali. Pertanto l'estrapolazione all'uomo delle informazioni ottenute dagli studi negli animali richiede un'attenta valutazione che tenga conto della diversità tra le specie. L'estradiolo non induce aberrazioni cromosomiche nelle cellule del midollo osseo di topi trattati in vivo. Nucleotidi insoliti sono stati trovati nel DNA renale di criceti trattati. Su cellule umane in vitro l'estradiolo provoca la formazione di micronuclei ma non aneuploidia ed aberrazioni cromosomiche o scambi di cromatidi sorelle. Nelle cellule di roditori l'estradiolo provoca aneuploidia e sintesi non programmata di DNA ma non è mutageno e non produce rotture nelle eliche del DNA o scambi di cromatidi sorelle. Non è mutageno nei batteri. Ci sono molti studi che dimostrano l'effetto embriotossico dell'estrone nei ratti e nei topi e una riduzione dose-dipendente della fertilità nel ratto. Questi effetti sono evidentemente connessi con l'attività ormonale.

Con SYSTEM sono stati condotti studi tossicologici che includevano studi subcronici di irritazione locale nel coniglio e tests di sensibilizzazione cutanea nella cavia.

Gli studi hanno mostrato che il cerotto transdermico di estradiolo è irritante e che l'estradiolo contribuisce all'irritazione. E' noto che studi sui conigli siano in grado di iper-predire irritazioni cutanee che possono insorgere nell'uomo.

I test di sensibilizzazione cutanea hanno mostrato che SYSTEM non è un sensibilizzatore cutaneo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli 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

6.2. Incompatibilità

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

6.3. Periodo di validità

Due anni per il prodotto in confezionamento integro.

6.4. Precauzioni per la conservazione

Il prodotto deve essere conservato a temperatura non superiore a 25°C nella confezione originale.

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

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Ogni scatola contiene 8 buste sigillate, contenenti ciascuna un cerotto transdermico. Ogni busta è costituita da un laminato composto da quattro strati che includono una lamina di alluminio antiumidità ed una superficie esterna in carta.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il cerotto già utilizzato deve essere ripiegato su se stesso ed eliminato con i rifiuti domestici (non gettare nella toilette). Il cerotto usato deve essere tenuto fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

JANSSEN-CILAG SpA

Via M. Buonarroti, 23

20093 COLOGNO MONZESE (Milano)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SYSTEM 25 µg/die cerotto transdermico AIC n. 028648044

SYSTEM 50 µg/die cerotto transdermico AIC n. 028648032

SYSTEM 75 µg/die cerotto trans dermico AIC n. 028648057

SYSTEM 100 µg/die cerotto trans dermico AIC n. 028648069

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2000/Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2013