



Climene[®]

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido revestido

2 mg valerato de estradiol / 2 mg valerato de estradiol + 1 mg acetato de ciproterona

Climene®

valerato de estradiol + acetato de ciproterona

Comprimidos revestidos



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cartucho contendo 1 blíster com 21 comprimidos revestidos (11 brancos e 10 rosados).

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido branco contém:

valerato de estradiol 2,0 mg

Excipientes: lactose, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio, cera montanglicol.

Cada comprimido revestido rosado contém:

valerato de estradiol 2,0 mg

acetato de ciproterona 1,0 mg

Excipientes: lactose, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio, cera montanglicol, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:

Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) é indicado para terapia de reposição hormonal (TRH) na sintomatologia climatérica, manifestações de involução da pele e do trato urogenital, estados depressivos do climatério, manifestações carenciais devidas à menopausa natural ou hipogonadismo, ooforectomia ou falência ovariana primária em mulheres com útero intacto. Prevenção da osteoporose na pós-menopausa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Uma pesquisa resume os resultados de vários estudos clínicos, amplamente avaliados, desenvolvidos com Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) em comparação aos principais critérios da Terapia de Reposição Hormonal, controlados com placebo e em estudos comparativos. Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) provou ser muito eficaz no alívio dos sintomas clássicos do climatério e é capaz de acabar com os fogachos e sudorese em mais de 80% das mulheres. Também foi altamente eficaz no alívio de outros sintomas do climatério como insônia, palpitações, depressão e sintomas urogenitais.

Os efeitos de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) na prevenção da perda óssea, a longo prazo, foram demonstrados em um estudo comparativo. A densidade mineral óssea (DMO) foi estudada em 464 mulheres recentemente na pós-menopausa, sem osteoporose, randomizadas em 4 grupos: 1) Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona), 2) apenas Vitamina D3, 3) Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) e Vitamina D3 combinados, e 4) placebo. Após 5 anos, a densidade mineral óssea da lombar (L2-L4) permaneceu inalterada nos grupos que receberam Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) e Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) associado a Vitamina D3 [+0,2% (p = 0,658) e +0,9% (p = 0,117), respectivamente], comparado com uma diminuição de 4,6% no grupo que recebeu apenas Vitamina D3 e de 4,5% no grupo que recebeu placebo (p < 0,001 em ambos). A perda no colo do fêmur foi menor nos grupos que receberam Climene® (-1,4%; p = 0,005) e Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) associado à Vitamina D3 (-1,3%; p = 0,003) que nos grupos que receberam apenas vitamina D3 e placebo (-4,3%; p < 0,001 em ambos). Dentre aquelas 370 mulheres que completaram 5 anos de tratamento, o efeito foi mais pronunciado. Os dados sugerem que uma dose baixa de vitamina D3 como suplemento (300 e 100 UI/dia durante os cinco anos) não confere benefício adicional ao uso de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

➤ Farmacodinâmica

Grupo farmacêutico: Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital, antiandrogênicos e estrogênicos.

Código ATC: G03HB

Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) contém o estrogênio valerato de estradiol, um pró-fármaco do 17-beta-estradiol natural humano. O acetato de ciproterona é um derivado sintético da hidroxiprogesterona que apresenta propriedades progestogênicas, antigonadotrópicas e antiandrogênicas.

Com a composição e o regime sequencial de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona), que inclui uma monofase estrogênica de 11 dias, uma fase com associação estrogênio-progestógeno de 10 dias e um intervalo de pausa de 7 dias, um ciclo menstrual é estabelecido na mulher com útero intacto, desde que o medicamento seja tomado regularmente.

A ovulação não é inibida durante o uso de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) e a produção endógena de hormônios dificilmente é afetada.

Devido sua composição sequencial, o medicamento pode ser empregado em mulheres jovens para desenvolver e regular o ciclo, assim como para o tratamento de sangramento uterino irregular em mulheres na perimenopausa.

Durante o climatério, a redução e, no final, a perda da secreção ovariana de estradiol pode resultar em instabilidade na termorregulação, ocasionando fogachos associados a distúrbios do sono e sudorese excessiva. Sinais de involução da pele e das membranas mucosas (particularmente na região do trato urogenital) podem ser favoravelmente influenciados. Menos específicos, mas mencionados frequentemente como parte da síndrome climatérica, são os sintomas como queixas anginosas, palpitações, irritabilidade, nervosismo, falta de energia e de capacidade de concentração, esquecimento, perda da

libido e dores musculares e nas articulações. A terapia de reposição hormonal (TRH) alivia muitos desses sintomas decorrentes da deficiência de estradiol em mulheres na menopausa.

A TRH com Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) reduz a reabsorção óssea e retarda ou detém a perda óssea na pós-menopausa. O tratamento prolongado com TRH tem demonstrado reduzir o risco de ocorrência de fraturas periféricas em mulheres na pós-menopausa. Quando a TRH é descontinuada, a massa óssea reduz-se a uma razão comparável àquela encontrada no período da pós-menopausa imediata. Não há evidências de que a TRH restaure a massa óssea aos níveis da pré-menopausa. A TRH também tem efeito positivo sobre o conteúdo de colágeno e a espessura da pele, assim pode retardar o processo de formação de rugas na pele. Além disso, as propriedades antiandrogênicas do acetato de ciproterona podem sustentar os efeitos benéficos de Climene® nos distúrbios relacionados ao androgênio como, por exemplo, acne, seborreia e alopecia androgênica.

A TRH com Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) altera o perfil lipídico. Reduz as taxas de colesterol total e de LDL-colesterol e pode aumentar as taxas de HDL-colesterol e de triglicérides. Devido à ausência de propriedades androgênicas, existe somente pouco, ou nenhum, efeito neutralizante do acetato de ciproterona sobre os efeitos metabólicos do estrogênio em Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona). Os efeitos de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) são particularmente evidenciados em mulheres com um padrão significativo de lipoproteínas aterogênicas.

A adição de um progestógeno a um regime de reposição estrogênica por, no mínimo, 10 dias por ciclo, como em Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona), reduz o risco de hiperplasia endometrial e, conseqüentemente, o risco de ocorrência de adenocarcinoma em mulheres com o útero intacto. A adição de um progestógeno ao regime de reposição estrogênica não mostrou qualquer interferência na eficácia do estrogênio para as indicações propostas.

Estudos observacionais e o estudo do “Women’s Health Initiative (WHI)” com estrogênios equinos conjugados (EEC) associados ao acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugerem uma redução na morbidade do câncer de cólon em mulheres na pós-menopausa que utilizam TRH. No estudo WHI com monoterapia de EEC não foi observada uma redução no risco. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

➤ **Farmacocinética**

- valerato de estradiol

Absorção

O valerato de estradiol é rápida e completamente absorvido. A clivagem do éster esteroidal forma estradiol e ácido valérico durante a absorção e o metabolismo de primeira passagem no fígado. Simultaneamente, o estradiol passa por metabolismo intenso até transformar-se em estrona, estriol e sulfato de estrona. Somente cerca de 3% de estradiol torna-se biodisponível após a administração oral de valerato de estradiol. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do estradiol.

Distribuição

As concentrações séricas máximas de estradiol, de aproximadamente 30 pg/ml, geralmente são alcançadas entre 4 - 9 horas após a ingestão do comprimido revestido. Dentro de 24 horas após a ingestão do comprimido revestido, os níveis séricos de estradiol diminuem até concentrações de cerca de 15 pg/ml.

O estradiol liga-se à albumina e às globulinas de ligação a hormônios sexuais (SHBG). A fração de estradiol sérico não-ligada é de cerca de 1 - 1,5% e a fração ligada a SHBG é de aproximadamente 30 - 40%.

O volume aparente de distribuição de estradiol após uma única administração intravenosa é de cerca de 1 l/kg.

Metabolismo

Após a clivagem do éster do valerato de estradiol administrado de forma exógena, o metabolismo do fármaco segue os caminhos de biotransformação do estradiol endógeno. O estradiol é metabolizado principalmente pelo fígado, mas também por vias extra-hepáticas como, por exemplo, nos intestinos, rins, músculos esqueléticos e órgãos-alvo. Estes processos envolvem a formação da estrona, estriol, catecolestrogênios e sulfatos, e glicuronídeos conjugados destes compostos, os quais são todos claramente menos estrogênicos ou mesmo não-estrogênicos.

Eliminação

A depuração sérica total do estradiol, após dose única administrada por via intravenosa, mostra grande variabilidade em um intervalo de 10 - 30 ml/min/kg. Uma parte dos metabólitos do estradiol é excretada com a bile e passa pela circulação entero-hepática. No final, os metabólitos do estradiol são excretados principalmente por via renal, como sulfatos e glicuronídeos.

Condições no estado de equilíbrio

Após múltiplas administrações, os níveis séricos de estradiol são aproximadamente duas vezes mais elevados em relação à administração única. Na média, a concentração de estradiol varia entre 30 pg/ml (nível mínimo) e 60 pg/ml (nível máximo). A estrona, como metabólito menos estrogênico, alcança concentrações séricas aproximadamente 8 vezes maiores. O sulfato de estrona alcança, aproximadamente, concentrações 150 vezes mais elevadas. Após a descontinuação do tratamento com Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona), os níveis de pré-tratamento de estradiol e estrona são atingidos dentro de 2 - 3 dias.

- acetato de ciproterona

Absorção

Após administração oral, o acetato de ciproterona é rápida e completamente absorvido dentro de um amplo intervalo de dose. A biodisponibilidade absoluta do acetato de ciproterona, após administração oral, é de cerca de 88% da dose administrada.

Distribuição

Concentrações séricas máximas do acetato de ciproterona, de cerca de 8 ng/ml, são alcançadas em 1 - 2 horas após uma única administração de 1 mg do acetato de ciproterona. Subseqüentemente, os níveis séricos declinam de maneira bifásica, com meias-vidas de 0,8 horas e 2,3 dias.

O acetato de ciproterona liga-se quase que exclusivamente à albumina sérica. Cerca de 3,5 - 4% do total da concentração sérica do acetato de ciproterona não se encontram ligados às proteínas. A ligação do acetato de ciproterona às proteínas plasmáticas parece ser, principalmente, inespecífica, pois somente pequenas quantidades ligam-se às proteínas termolábeis, tais como as globulinas de ligação a hormônios sexuais (SHBG) e as globulinas de ligação a corticosteroides (CBG), indicando que alterações na SHBG não afetam a farmacocinética do acetato de ciproterona.

Biotransformação

O acetato de ciproterona é metabolizado em várias etapas, incluindo hidroxilações e conjugações. O metabólito principal no soro humano é o 15-beta-hidroxiderivado.

Eliminação

A taxa de depuração sérica total do acetato de ciproterona é de 3,6 ml/min/kg. Uma parte da dose é excretada na forma inalterada, junto com a bile. A maior parte é excretada na forma de metabólitos pelas vias renal e biliar, em uma proporção de 3:7 e com meia-vida de cerca de 1,9 dias. Os metabólitos no soro são eliminados com meia-vida similar de 1,7 dias.

Condições no estado de equilíbrio:

Devido à meia-vida prolongada do acetato de ciproterona no soro, um acúmulo sérico, em um fator de 2 - 2,5 pode ser esperado durante um ciclo de tratamento.

➤ Dados de segurança pré-clínicos

- valerato de estradiol

O perfil de toxicidade do valerato de estradiol é bem conhecido. Não há dados pré-clínicos relevantes que forneçam informação adicional de segurança além daquelas contidas em outros itens desta bula.

- acetato de ciproterona

Toxicidade sistêmica

Dados pré-clínicos do acetato de ciproterona revelam que não há risco específico sobre o uso em humanos, baseado em estudos convencionais de toxicidade por doses repetidas.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Testes de genotoxicidade reconhecidos como de primeira linha indicaram resultados negativos quando realizados com o acetato de ciproterona. Entretanto, testes adicionais mostraram que o acetato de ciproterona foi capaz de produzir aductos com DNA (e um aumento na atividade de reparação do DNA) nas células do fígado de ratos e macacos e também em hepatócitos humanos recém-isolados. O nível de aductos de DNA em células do fígado de cachorro foi extremamente baixo.

Esta formação de aducto de DNA ocorreu sob exposições sistêmicas, o que era esperado nos regimes de doses recomendadas para o acetato de ciproterona. As consequências in vivo do tratamento com acetato de ciproterona foram o aumento da incidência de lesões hepáticas focais, possivelmente pré-neoplásicas, nas quais as enzimas celulares foram alteradas em ratas, e um aumento da frequência de mutação em ratas transgênicas, portadoras de um gene bacteriano como alvo para mutações.

Experiência clínica e ensaios epidemiológicos bem conduzidos atualmente não sustentariam um aumento na incidência de tumores hepáticos em homens. Tampouco, investigações da tumorigenicidade do acetato de ciproterona revelam qualquer indício de um potencial tumorigênico específico. Entretanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem promover o crescimento de alguns tecidos e tumores hormônio-dependentes.

Embriotoxicidade / teratogenicidade

A administração de altas doses de acetato de ciproterona durante a fase de diferenciação hormônio-dependente dos órgãos genitais levou a sinais de feminização em fetos masculinos. A observação de recém-nascidos do sexo masculino que sofreram exposição ao acetato de ciproterona no útero não mostrou sinais de feminização. Entretanto é contraindicado o uso de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) durante a gravidez.

Em resumo, os achados disponíveis não aumentam qualquer objeção do uso de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) em humanos, se utilizado de acordo com a indicação e dose recomendada.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

A terapia de reposição hormonal (TRH) não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das seguintes condições abaixo:

- gravidez e lactação;
- sangramento vaginal não-diagnosticado;
- diagnóstico ou suspeita de câncer de mama;
- diagnóstico ou suspeita de condições pré-malignas ou malignas dependentes de esteroides sexuais;
- presença ou histórico de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- doença hepática grave;
- tromboembolismo arterial agudo (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral);
- presença de trombose venosa profunda, distúrbios tromboembólicos ou antecedentes destas condições;
- alto risco de trombose venosa ou arterial;
- hipertrigliceridemia grave;
- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do medicamento;
- meningioma ou histórico de meningioma.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso da TRH, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) não pode ser usado como contraceptivo.

Quando necessária, a contracepção deve ser realizada com métodos não-hormonais, com exceção dos métodos de ritmo e da temperatura. Se houver suspeita de ocorrência de gravidez, a terapia deve ser interrompida até que essa possibilidade seja excluída (vide item "Gravidez e lactação").

Antes de iniciar a terapia, todas as condições/fatores de riscos mencionados a seguir devem ser considerados quando se determina o risco/benefício do tratamento para cada paciente.

Durante o uso da TRH, a terapia deve ser descontinuada imediatamente caso ocorra qualquer uma das condições citadas no item "Contra-indicações", assim como nas seguintes condições:

- enxaqueca ou cefaleias frequentes com intensidade fora do habitual que ocorram pela primeira vez ou se houver quaisquer outros sintomas que sejam possíveis sinais prodromáticos de oclusão cerebrovascular;
- recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático, que tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteroides sexuais;
- sintomas ou suspeita de um evento trombótico.

No caso de ocorrência ou agravamento das condições ou fatores de riscos descritos a seguir, a análise individual do risco/benefício deve ser realizada novamente, levando-se em consideração a possível necessidade de descontinuação da terapia.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem um fator de risco individual mais grave. Este risco aumentado pode ser maior que o simples risco cumulativo de fatores. A TRH não deve ser prescrita quando a avaliação risco/benefício for desfavorável.

➤ **Tromboembolismo venoso**

Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugeriram um aumento do risco relativo (RR) de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Portanto, a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada em conjunto com a paciente quando se prescrever TRH para mulheres que apresentem fator de risco para TEV.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem histórico pessoal ou familiar (a ocorrência de TEV em um familiar de primeiro grau, em idade relativamente precoce, pode indicar predisposição genética) e obesidade grave. O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre a possível influência de veias varicosas no desenvolvimento de TEV.

O risco de TEV pode estar temporariamente aumentado em casos de imobilização prolongada, cirurgia eletiva de grande porte ou pós-traumática ou trauma extenso. Dependendo da natureza da ocorrência e da duração da imobilização, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH.

➤ **Tromboembolismo arterial**

Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), em esquema de administração contínua, indicaram um possível aumento do risco de cardiopatia coronariana no primeiro ano de uso e nenhum benefício após este período. Um estudo clínico abrangente, realizado com EEC administrados isoladamente, indicou um potencial para redução da taxa de cardiopatia coronariana em mulheres com idade entre 50 - 59 anos e nenhum benefício geral na população total estudada. Como resultado secundário, verificou-se um aumento de 30 - 40% no risco de acidente vascular cerebral em dois grandes estudos clínicos realizados com EEC administrados isoladamente ou em combinação com AMP. Não se sabe se estes dados também se aplicam a outros medicamentos para TRH ou para vias de administração não-oral.

➤ **Doença da vesícula biliar**

É conhecido o aumento da litogenicidade da bile provocado por estrogênios. Algumas mulheres são predispostas a desenvolver doenças da vesícula biliar durante a terapia estrogênica.

➤ **Demência**

Existe evidência limitada, observada a partir de estudos clínicos realizados com produtos contendo EEC, de que a terapia hormonal pode aumentar o risco de provável demência se iniciada em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O risco pode diminuir se o tratamento for iniciado no princípio da menopausa, como observado em outros estudos. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

➤ **Tumores**

➤ **Câncer de mama**

Estudos clínicos e observacionais relataram aumento do risco de câncer de mama em mulheres que usaram TRH por vários anos. Estes resultados podem ser devido ao diagnóstico precoce, dos efeitos que promovem o crescimento de tumores preexistentes ou da combinação de ambos.

Estimativas para o risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecidas em mais de 50 estudos epidemiológicos variaram entre 1 e 2, na maioria dos estudos.

O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser menor ou possivelmente neutro com medicamentos contendo somente estrogênios.

Dois grandes estudos clínicos randomizados, realizados com EEC administrados isoladamente ou em combinação com AMP em uso contínuo, apresentaram riscos estimados de 0,77 (Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 0,59 – 1,01) ou de 1,24 (IC de 95%: 1,01 – 1,54) após 6 anos de TRH. Não se sabe se o risco aumentado também se aplica a outros medicamentos para TRH.

Aumentos similares no diagnóstico de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, consumo de bebida alcoólica ou adiposidade.

O excesso de risco diminui dentro de poucos anos após a descontinuação do uso da TRH.

A TRH aumenta a densidade das imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama em alguns casos.

➤ **Câncer de ovário**

A prevalência de câncer de ovário é menor do que a prevalência de câncer de mama.

Uma metanálise de 52 estudos epidemiológicos relatou que o risco global de ser diagnosticado câncer de ovário é ligeiramente aumentado para as usuárias de TRH em comparação com mulheres que nunca usaram TRH (estudos prospectivos: RR 1,20, IC de 95% 1,15 – 1,26; todos os estudos combinados: RR 1,14, IC de 95% 1,10 – 1,19). Em usuárias atuais de TRH o risco de câncer de ovário aumentou ainda mais (RR 1,43, IC de 95% 1,31 – 1,56).

Estas associações não foram demonstradas em todos os estudos, incluindo ensaios clínicos controlados randomizados, como por exemplo, “Women’s Health Initiative (WHI)”.

Além disso, não foi consistentemente demonstrado um efeito da duração da exposição, mas o risco pode ser mais relevante com o uso prolongado (vários anos).

➤ **Câncer de endométrio**

A exposição prolongada a estrogênios administrados isoladamente aumenta o risco de desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma do endométrio. Estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno à terapia elimina esse aumento no risco.

➤ **Tumor hepático**

Após o uso de hormônios como os contidos em medicamentos destinados à TRH foram observados em casos raros tumores hepáticos benignos e, mais raramente, tumores hepáticos malignos que, em casos isolados, ocasionaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. Se ocorrer dor intensa no abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal, deve-se incluir tumor hepático nas considerações diagnóstico-diferenciais.

➤ **Outras condições**

Não foi estabelecida uma associação geral entre o uso da TRH e o desenvolvimento de hipertensão clínica. Foram relatados pequenos aumentos na pressão arterial em usuárias de TRH; os aumentos clinicamente relevantes são raros. Entretanto, deve-se considerar a descontinuação do tratamento em casos individuais de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante a TRH.

Distúrbios moderados da função hepática, incluindo hiperbilirrubinemias, tais como as síndromes de Dubin-Johnson ou de Rotor, necessitam de rigorosa supervisão, sendo que a função hepática deve ser monitorada periodicamente. Em caso de alteração nos indicadores da função hepática, deve-se descontinuar a TRH.

Mulheres com níveis moderadamente elevados de triglicérides necessitam de acompanhamento especial. A TRH, nestes casos, pode estar associada a um aumento adicional no nível de triglicérides levando ao risco de pancreatite aguda.

Embora a TRH possa ter efeito na resistência periférica à insulina e na tolerância à glicose, geralmente não há necessidade de alterar o regime terapêutico para pacientes diabéticas que estiverem usando TRH. Entretanto, estas pacientes devem ser cuidadosamente monitoradas durante a terapia.

Algumas pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis geradas pela estimulação estrogênica durante a TRH, como sangramento uterino anormal. Se, durante a terapia, ocorrer sangramento uterino anormal de forma frequente ou persistente, recomenda-se avaliação endometrial.

Leiomiomas uterinos (miomas) podem aumentar de tamanho sob a influência de estrogênios. Caso seja observado este aumento, o tratamento deve ser descontinuado.

Se ocorrer reativação de endometriose durante a TRH, recomenda-se a descontinuação do tratamento.

Se a paciente apresentar diagnóstico de prolactinoma, é necessário um acompanhamento médico rigoroso, incluindo avaliação periódica dos níveis de prolactina.

Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem em tratamento com TRH.

A ocorrência ou agravamento dos quadros abaixo foram relatados com o uso da TRH. Embora não exista evidência conclusiva da associação com a TRH, as mulheres que apresentarem alguma das condições abaixo e que estiverem em terapia de reposição hormonal devem ser cuidadosamente monitoradas.

- epilepsia;
- doença benigna da mama;
- asma;
- enxaqueca;
- porfiria;
- otosclerose;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- coreia menor.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.

➤ **Gravidez e lactação**

A TRH é contraindicada durante a gravidez ou lactação.

Gravidez

Se ocorrer gravidez durante a utilização de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona), o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Estudos epidemiológicos abrangentes realizados com hormônios esteroides não revelaram risco aumentado de malformação congênita em crianças cujas mães fizeram uso de hormônios sexuais antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos quando hormônios sexuais foram tomados de forma inadvertida durante a fase inicial da gestação.

Lactação

Pequenas quantidades de hormônios sexuais podem ser excretadas com o leite materno.

➤ **Consultas / exames médicos**

Antes de iniciar ou retomar o uso da TRH, é necessário obter o histórico clínico detalhado e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e precauções”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso da TRH. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas em condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas, em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

➤ **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona).

➤ **Meningioma**

A ocorrência de meningiomas (únicos e múltiplos) foi relatada em associação com o uso de acetato de ciproterona, especialmente em doses elevadas de 25 mg ou mais e por tempo prolongado. Caso o paciente seja diagnosticado com meningioma, qualquer tratamento que contenha ciproterona, incluindo Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona), deve ser interrompido como medida de precaução.

"Este medicamento requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática (bilirrubinas e transaminases) por causar hepatotoxicidade (tóxico para o fígado) aos 8, 15, 30 e 90 dias de tratamento. Este medicamento não é aprovado para uso como anticoncepcional."

"Atenção: este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes."

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Nota: As informações de medicamentos usados concomitantemente devem ser consultadas para que sejam identificadas potenciais interações.

➤ **Efeitos de outros medicamentos sobre Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona)**

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem as enzimas microsossomais as quais podem resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e que podem levar a alterações no perfil do sangramento uterino e/ou redução do efeito terapêutico.

- Substâncias que aumentam a depuração dos hormônios sexuais (eficácia diminuída por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo erva de São João.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento, e atinge graus máximos geralmente em poucas semanas. A indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas após a descontinuação da medicação.

- Substâncias com efeitos variáveis na depuração de hormônios sexuais:

Quando coadministrados com hormônios sexuais, muitos inibidores de protease e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV / HCV podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênio ou progestógeno. Em alguns casos estas alterações podem ser clinicamente relevantes.

- Substâncias que diminuem a depuração de hormônios sexuais (inibidores enzimáticos):

Inibidores potentes e moderados de CYP3A4, tais como, antifúngicos azólicos (por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), verapamil, diltiazem e suco de toranja ("grapefruit") podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogênio, de progestógeno ou de ambos.

Substâncias que sofrem conjugação substancial, como por exemplo, o paracetamol, podem aumentar a biodisponibilidade do estradiol pela inibição competitiva do sistema de conjugação durante a absorção.

➤ **Interação com bebidas alcoólicas**

A ingestão aguda de bebidas alcoólicas durante a TRH pode ocasionar elevação nos níveis de estradiol circulante.

➤ **Outras formas de interação**

- Exames laboratoriais:

O uso de esteroides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoideana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoprotéicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial normal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade. O prazo de validade de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

"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."

➤ **Características organolépticas**

Apresenta-se na forma de comprimidos revestidos brancos ou rosados.

"Antes de usar, observe o aspecto do medicamento."

"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças."

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

A contracepção hormonal deve ser interrompida quando a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) for iniciada e, se necessário, a paciente deve ser orientada a adotar medidas contraceptivas não hormonais.

➤ **Método de administração**

Uso oral

➤ **Como iniciar Climene®**

Se a paciente ainda estiver menstruando, o tratamento deve ser iniciado no 5º dia do ciclo (1º dia do sangramento menstrual = 1º dia do ciclo).

Pacientes com amenorreia, períodos menstruais muito pouco frequentes ou que se encontram na pós-menopausa podem iniciar em qualquer dia do mês, desde que a existência de gravidez tenha sido excluída (vide item "Gravidez e lactação" no item "Advertências e precauções").

➤ **Dose**

A cartela de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) contém 21 comprimidos revestidos (11 brancos + 10 rosados), dispostos em sequência numérica. Tome 1 comprimido revestido diariamente, começando pelo comprimido revestido (branco) de número 1 marcado abaixo da palavra "Início" e continue ingerindo um comprimido revestido diariamente, seguindo a direção das setas até a ingestão do último comprimido revestido (rosado). Completados os 21 dias, faça um intervalo de pausa de 7 dias.

➤ **Administração**

Cada cartela contém o tratamento para 21 dias. Uma nova cartela de Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) deve ser iniciada após o intervalo de pausa de 7 dias, no mesmo dia da semana que a cartela anterior. Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos com pequena quantidade de líquido, sem mastigar.

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos todos os dias, preferencialmente no mesmo horário.

➤ **Comprimidos revestidos esquecidos**

Se ocorrer o esquecimento de um comprimido revestido, deve-se ingeri-lo o quanto antes. Se o atraso for de mais de 24 horas, nenhum comprimido revestido adicional deve ser ingerido. Pode ocorrer sangramento se houver o esquecimento de vários comprimidos revestidos.

Normalmente, ocorre sangramento durante o intervalo de pausa de 7 dias, alguns dias após a ingestão do último comprimido revestido.

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

➤ **Informações adicionais para populações especiais:**

- Crianças e adolescentes

Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.

- Pacientes idosas

Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas.

- Pacientes com disfunção hepática

Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática. Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) é contraindicado em mulheres com presença ou histórico de tumor no fígado e doenças hepáticas graves (vide item “Contraindicações”). Para mulheres com função hepática prejudicada, é necessária uma supervisão próxima e em casos de deterioração dos marcadores da função hepática o uso da TRH deve ser parado (vide item “Advertências e precauções”).

- Pacientes com disfunção renal

Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

As reações adversas mais graves que estão associadas à utilização da terapia de reposição hormonal estão citadas no item “Advertências e precauções”.

Outras reações adversas que foram reportadas em usuárias da terapia de reposição hormonal (dados pós-comercialização), mas para as quais a associação com Climene® (valerato de estradiol + acetato de ciproterona) não foi confirmada e nem descartada são:

Classificação por sistema corpóreo MedDRA v. 8.0	Comum (≥1/100, <1/10)	Incomum (≥1/1.000, <1/100)	Rara (≥1/10.000, <1/1.000)
Distúrbios no sistema imunológico		Reação de hipersensibilidade	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Aumento ou diminuição do peso corporal		
Distúrbios psiquiátricos		Estados depressivos	Ansiedade, diminuição ou aumento da libido
Distúrbios no sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	Enxaqueca
Distúrbios nos olhos		Distúrbios visuais	Intolerância às lentes de contato
Distúrbios cardíacos		Palpitações	
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal, náusea	Dispepsia	Distensão abdominal, vômito
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos	Rash, prurido	Eritema nodoso, urticária	Acne, hirsutismo
Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecido conectivo			Cãibras musculares
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Sangramento uterino/vaginal, incluindo gotejamento (as irregularidades do sangramento geralmente desaparecem com a continuação do tratamento)	Dor e sensibilidade nas mamas	Dismenorreia, secreção vaginal, síndrome semelhante a pré-menstrual, aumento das mamas
Distúrbios e condições gerais do local da administração		Edema	Fadiga

Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado (versão 8.0) para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema (vide item “Advertências e precauções”).

Em estudos epidemiológicos, TRH apenas com estrogênio ou com a combinação de estrogênio-progestógeno foram associados com risco levemente aumentado de câncer de ovário. O risco pode ser mais relevante com o uso prolongado (durante vários anos) (vide item “Advertências e precauções”).

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

10. SUPERDOSE

Estudos de toxicidade aguda não indicaram risco de reações adversas agudas em caso de ingestão acidental de um múltiplo da dose terapêutica diária. A superdose pode causar: náuseas e vômitos e, em algumas mulheres, sangramento por privação. Não há nenhum antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1494

Registrado por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095

CNPJ: 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas

CRF-SP: 49136

Fabricado por:

Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.

São Paulo – SP

Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/06/2022.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
09/2022	Gerado no momento do protocolo	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/04/2022	1534548/22-0	11200 - MEDICAMENTO NOVO - solicitação de transferência de titularidade de Registro (operação comercial)	13/06/2022	Dizeres Legais	VP VPS	Comprimidos revestidos de 2 mg valerato de estradiol / 2 mg valerato de estradiol + 1 mg acetato de ciproterona