

**Climene<sup>®</sup>**

**valerato de estradiol**

**acetato de ciproterona**

**Informação importante! Leia com atenção!**

**Forma farmacêutica:**

Drágea

**Apresentação:**

Cartucho contendo 1 (3) blíster(es) com 21 drágeas (11 brancas e 10 rosadas).

**Uso Adulto**

**Composição:**

Cada drágea branca contém 2 mg de valerato de estradiol.

Cada drágea rosada contém 2 mg de valerato de estradiol e 1 mg de acetato de ciproterona.

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

**Informações à paciente:**

**Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade, o conteúdo e a integridade**

da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

Leia com atenção as informações presentes na bula antes de usar o produto, pois ela contém informações sobre os benefícios e os riscos associados ao uso de terapia hormonal. Você também encontrará informações sobre o uso adequado do medicamento e sobre a necessidade de consultar o seu médico regularmente. Converse com o seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

**Ação esperada do medicamento:**

Climene<sup>®</sup> é um medicamento destinado à terapia de reposição hormonal (TRH) para alívio dos sintomas associados à menopausa e prevenção da osteoporose na pós-menopausa.

**Cuidados de armazenamento:**

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da umidade.

**Prazo de validade:**

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa.

**Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Gravidez e lactação:**

*“Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.”*

*“Informar ao médico se está amamentando.”*

O produto é contra-indicado para mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Se ocorrer gravidez durante a utilização de Climene<sup>®</sup>, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

### **Cuidados de administração e modo de usar:**

Siga rigorosamente o procedimento indicado, pois o não-cumprimento pode ocasionar falhas na obtenção dos resultados.

*“Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.”*

Se você ainda estiver menstruando, deve começar o tratamento com Climene<sup>®</sup> no 5º dia do ciclo menstrual, observando que o 1º dia do ciclo corresponde ao 1º dia de sangramento menstrual. Se não estiver menstruando, ou se os ciclos menstruais forem muito irregulares, siga a recomendação médica para início do tratamento.

A cartela de Climene<sup>®</sup> contém 21 drágeas (11 brancas + 10 rosadas), dispostas em seqüência numérica. Tome 1 drágea diariamente, começando pela drágea (branca) de número 1 marcada abaixo da palavra "Início" e continue ingerindo uma drágea diariamente, seguindo a direção das setas até a ingestão da última drágea (rosada). Completados os 21 dias, faça um intervalo de pausa de 7 dias.

Durante o intervalo de pausa, alguns dias após a ingestão da última drágea, geralmente ocorre sangramento semelhante à menstruação. Após este intervalo de 7 dias, reinicie o tratamento com uma nova cartela de Climene<sup>®</sup>, independentemente do sangramento ter cessado ou não.

Note que o início de cada nova cartela será feito sempre no mesmo dia da semana que a cartela anterior.

As drágeas devem ser ingeridas todas os dias preferencialmente no mesmo horário e com pequena quantidade de líquido, sem mastigar.

➤ **Drágeas esquecidas**

Se ocorrer o esquecimento da tomada de uma drágea, deve-se ingeri-la o quanto antes. Se o atraso for de mais de 24 horas, nenhuma drágea adicional deve ser ingerida. Pode ocorrer sangramento se houver o esquecimento de várias drágeas.

**Interrupção do tratamento:**

*“Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.”*

**Reações adversas:**

*“Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.”*

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

*Outros sintomas, que podem ou não serem causadas pela TRH, e que em alguns casos são provavelmente sintomas do climatério, foram reportadas em usuárias submetidas a diferentes produtos para TRH:*

<i>Classificação por sistema corpóreo MedDRA v. 8.0</i>	<i>Freqüente (≥ 1/100, &lt;1/10)</i>	<i>Pouco Freqüente (≥ 1/1.000, &lt;1/100)</i>	<i>Raro (≥ 1/10.000, &lt;1/1.000)</i>
<i>Distúrbios no sistema</i>		<i>Reação alérgica</i>	

<i>imunológico</i>			
<i>Distúrbios metabólicos e nutricionais</i>	<i>Aumento ou diminuição do peso corporal</i>		
<i>Distúrbios psiquiátricos</i>		<i>Estados depressivos</i>	<i>Ansiedade, diminuição ou aumento do desejo sexual</i>
<i>Distúrbios no sistema nervoso</i>	<i>Dor de cabeça</i>	<i>Tontura</i>	<i>Enxaqueca</i>
<i>Distúrbios nos olhos</i>		<i>Distúrbios visuais</i>	<i>Intolerância às lentes de contato</i>
<i>Distúrbios cardíacos</i>		<i>Palpitações</i>	
<i>Distúrbios gastrintestinais</i>	<i>Dor abdominal, náusea</i>	<i>Má digestão</i>	<i>Distensão abdominal, vômito</i>
<i>Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos</i>	<i>Erupção cutânea, urticária</i>	<i>Eritema nodoso, coceira</i>	<i>Acne, crescimento excessivo de pêlos</i>
<i>Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecido conectivo</i>			<i>Cãibras musculares</i>
<i>Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas</i>	<i>Sangramento uterino/vaginal, incluindo gotejamento (as irregularidades do sangramento)</i>	<i>Dor e hipersensibilidade dolorosa nas mamas</i>	<i>Dismenorréia, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, aumento das</i>

	<i>geralmente desaparecem com a continuação do tratamento)</i>		<i>mamas</i>
<i>Distúrbios e condições gerais do local da administração</i>		<i>Edema</i>	<i>Fadiga</i>

*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 episódios de inchaço em partes do corpo como nas mãos, pés, face, vias aéreas que são causados por um defeito no gene que controla uma proteína sanguínea chamada C1-inibidor (angioedema hereditário), o hormônio estradiol do Climene<sup>®</sup> pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário (Veja o item “Precauções”).*

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:**

*“Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.”*

*Não utilize contraceptivos hormonais. Consulte seu médico quanto a métodos contraceptivos, se necessário.*

*Alguns medicamentos podem interferir com a terapia de reposição hormonal. Incluem-se aqueles usados para o tratamento da epilepsia (por exemplo, hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina), tuberculose (por exemplo, rifampicina), alguns antibióticos para outros tipos de infecção (por exemplo, penicilinas e tetraciclinas) e analgésico (por exemplo, paracetamol). É possível que ocorra interação também com oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina.*

*Em pacientes diabéticas, pode ser necessário alterar a dose da medicação antidiabética.*

*A ingestão excessiva de bebidas alcoólicas durante a terapia de reposição hormonal pode interferir com o tratamento.*

*O uso de terapia de reposição hormonal (TRH) pode afetar os resultados de certos exames laboratoriais. Informe ao seu médico ou a equipe do laboratório que você está utilizando TRH.*

#### **Contra-indicações:**

*Climene<sup>®</sup> é contra-indicado em caso de gravidez ou amamentação; sangramento vaginal de causa desconhecida; presença ou suspeita de câncer de mama; presença ou suspeita de câncer que pode se desenvolver sob a influência de hormônios sexuais; presença ou história de tumor de fígado (benigno ou maligno); doença grave de fígado; história recente de ataque cardíaco e/ou derrame; história atual ou anterior de trombose (formação de coágulo sanguíneo) nos vasos sanguíneos das pernas (trombose venosa profunda) ou dos pulmões (embolia pulmonar); níveis muito elevados de um tipo especial de gordura (triglicérides) no sangue; hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Climene<sup>®</sup>.*

*Se qualquer uma dessas condições surgir pela primeira vez durante a terapia de reposição hormonal, descontinue o uso imediatamente e consulte seu médico.*

**Precauções:**

*“Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.”*

*Antes de iniciar ou reiniciar o tratamento, devem ser realizados exames clínico geral e ginecológico detalhados (incluindo mamas e citologia cervical), além de uma avaliação da história clínica da paciente.*

*Em caso de suspeita ou presença de doença no fígado, a função hepática deve ser monitorada regularmente.*

*Em caso de suspeita de adenoma no lóbulo anterior da glândula pituitária, deve-se descartá-la antes de iniciar o tratamento.*

*Durante o tratamento, consulte o médico em intervalos regulares para submeter-se a exames de controle.*

*Climene<sup>®</sup> não é um contraceptivo oral. Se necessário, devem ser utilizadas medidas adequadas não-hormonais para evitar a possibilidade de gravidez, com exceção dos métodos de ritmo (tabelinha) e da temperatura.*

*Comunique a seu médico, caso a ocorrência de sangramentos irregulares persista mesmo após os primeiros meses de tratamento, ou se os mesmos surgirem após você permanecer vários meses sem apresentar sangramentos.*

*Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios eqüinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), hormônios*



*utilizados na terapia de reposição hormonal (TRH), sugerem que o risco de ocorrência de ataque cardíaco (infarto do miocárdio) pode aumentar um pouco no primeiro ano de uso destas substâncias. Este risco não foi observado em um grande estudo clínico realizado somente com estrogênios eqüinos conjugados (EEC). Em dois grandes estudos clínicos realizados com estes hormônios, o risco de ocorrer derrame aumentou em 30 a 40%.*

*Embora este estudo não tenha sido feito com Climene<sup>®</sup>, não se deve usar este medicamento para evitar doença cardíaca e/ou derrame.*

*Se a TRH for utilizada na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo, deve-se manter cuidadosa supervisão, portanto, informe seu médico se você tem:*

*- risco aumentado de trombose (formação de coágulo sanguíneo) nas veias. Este risco aumenta com a idade podendo ser maior nos seguintes casos: se você ou algum familiar direto já teve trombose nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões, se você está acima do peso e se você tem veias varicosas. Se você já usa Climene<sup>®</sup>, informe seu médico com antecedência sobre qualquer hospitalização ou cirurgia programada devido ao risco de trombose venosa profunda que pode aumentar temporariamente como resultado de uma operação, ferimentos graves ou imobilização.*

*- fibróides uterinos;*

*- presença ou história de endometriose (presença de tecido de revestimento do útero, onde normalmente não seria encontrado);*

*- doença do fígado ou da vesícula biliar;*

*- icterícia durante a gravidez ou durante o uso prévio de esteróides sexuais;*

*- diabetes;*

*- níveis elevados de triglicérides (um tipo especial de gordura do sangue);*

*- pressão alta;*

*- presença ou história de cloasma (pigmentação marrom-amarelada na pele).*

*Neste caso, evite a exposição excessiva ao sol ou à radiação ultravioleta;*

- epilepsia;
- dor nas mamas ou mamas com nódulos (doença benigna da mama);
- asma;
- enxaqueca;
- porfiria (doença hereditária);
- surdez hereditária (otosclerose);
- lupus eritematoso sistêmico (doença inflamatória crônica);
- presença ou história de coréia menor (doença que provoca movimentos incomuns);
- episódios de inchaço em partes do corpo como nas mãos, pés, face, vias aéreas, causados por um defeito no gene que controla uma proteína sanguínea chamada C1-inibidor (angioedema hereditário). O hormônio estradiol do Climene<sup>®</sup> pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário;
- 65 anos ou mais quando a TRH for iniciada, pois há evidências limitadas de estudos clínicos que mostram que o tratamento hormonal pode aumentar o risco de perda significativa de habilidades intelectuais como capacidade de memória (demência).

➤ **TRH e o câncer**

- Câncer endometrial

O risco de câncer na camada de revestimento do útero (câncer endometrial) aumenta quando estrogênios são utilizados isoladamente por períodos prolongados. O progestógeno de Climene<sup>®</sup> opõe-se à esse risco.

Informe seu médico se você tem frequentemente sangramentos irregulares ou persistentes durante o tratamento com Climene<sup>®</sup>.

- Câncer de mama

O câncer de mama tem sido diagnosticado com frequência um pouco maior entre as usuárias de TRH por vários anos. O risco aumenta com a duração do

*tratamento e pode ser menor ou até neutro com produtos contendo somente estrogênio. Quando se interrompe o uso de TRH, este risco aumentado desaparece gradualmente em poucos anos.*

*Aumentos similares em diagnósticos de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, ingestão de bebida alcoólica ou obesidade.*

*A TRH aumenta a densidade de imagens mamográficas. Isto pode dificultar a detecção mamográfica de câncer de mama em alguns casos. Desta maneira, seu médico pode optar pelo uso de outras técnicas de exame para detecção de câncer de mama.*

*- Tumor no fígado*

*Em casos raros foram observados tumores benignos de fígado e, mais raramente, tumores malignos de fígado durante ou após o uso de hormônios como os contidos em Climene<sup>®</sup>. Em casos isolados, estes tumores podem causar sangramento. Embora esses eventos sejam extremamente improváveis, informe seu médico se ocorrer quaisquer distúrbios abdominais incomuns que não desapareçam em um curto espaço de tempo.*

*Avise imediatamente ao médico, pois podem ser motivos para descontinuação do tratamento: aparecimento pela primeira vez de dores de cabeça do tipo enxaqueca, piora de enxaqueca pré-existente ou dores de cabeça com frequência e intensidade não-habituais; perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo, da visão ou da audição) e inflamação das veias (flebite).*

*Se houver formação de coágulo sanguíneo durante a terapia com Climene<sup>®</sup> ou se você suspeitar que isso aconteceu, descontinue o tratamento imediatamente e avise seu médico. Alguns sinais indicativos de formação do coágulo são: tosse*

*com sangue, dores incomuns ou inchaço nos braços ou pernas, dificuldade respiratória repentina e desmaio.*

*O tratamento com Climene<sup>®</sup> também deve ser interrompido em caso de ocorrência de gravidez ou desenvolvimento de icterícia.*

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**

#### **Informações técnicas:**

#### **Características:**

##### ➤ **Farmacodinâmica**

Climene<sup>®</sup> 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 seqüencial de Climene<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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 climátero, 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 transpiração excessiva. Sinais de involução da pele e das membranas mucosas (particularmente na região do trato urogenital) podem ser favoravelmente influenciados pela TRH. Menos específicos, mas mencionados freqüentemente 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> nos distúrbios relacionados ao androgênio como, por exemplo, acne, seborréia e alopecia androgênica.

A TRH com Climene<sup>®</sup> 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 a ausência de propriedades androgênicas, existe somente pouco, ou nenhum, efeito neutralizante do acetato de ciproterona sobre os efeitos metabólicos do estrogênio em Climene<sup>®</sup>. Os efeitos de Climene<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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 eqüinos 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 esteroideal 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 e 9 horas após a ingestão da drágea. Dentro de 24 horas após a ingestão da drágea, 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 a 1,5% e a fração ligada a SHBG é de aproximadamente 30 a 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, o metabolismo do fármaco segue os caminhos de biotransformação do estradiol endógeno: é metabolizado principalmente pelo fígado e 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 em relação ao estradiol.

#### *Eliminação:*

A depuração sérica total do estradiol, após dose única administrada por via intravenosa, mostra grande variabilidade em um intervalo de 10 a 30 ml/min/kg. Uma parte dos metabólitos do estradiol é excretada com a bile e passa pela circulação êntero-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<sup>®</sup>, os níveis de pré-tratamento de estradiol e estrona são atingidos dentro de 2 a 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 a 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 a 4% do total da concentração sérica 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 corticosteróides (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 15beta-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 a 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

Teste 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 isolados recentemente. O nível de aducto-DNA em células do fígado de cachorro foi extremamente baixo.

A formação de aducto-DNA ocorreu sob exposições sistêmicas, o que era esperado nos regimes de doses recomendadas para o acetato de ciproterona. As conseqüências *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 freqüência de mutação em ratas transgênicas, portadoras de um gene bacteriano como alvo para mutações.

Experiência clínica e ensaios epidemiológicos bem conduzidos atualmente não suportam 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 esteróides 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 no útero ao acetato de ciproterona não

mostrou sinais de feminização. Entretanto é contra-indicado o uso de Climene<sup>®</sup> durante a gravidez.

Em resumo, os achados disponíveis não aumentam qualquer objeção do uso de Climene<sup>®</sup> em humanos, se utilizado de acordo com a indicação e dose recomendada.

#### **Indicações:**

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.

#### **Contra-indicações:**

**A terapia de reposição hormonal (TRH) não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das 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 esteróides sexuais;**
- **presença ou história 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;**
- **hipertrigliceridemia grave;**

- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do medicamento.

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

**Precauções e advertências:**

*“Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.”*

Climene<sup>®</sup> 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* abaixo “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 cefaléias freqüentes com intensidade fora do habitual que ocorram pela primeira vez ou se houver quaisquer outros sintomas que sejam possíveis sinais prodrômicos de oclusão cerebrovascular;

- recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático, que tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteróides 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.

➤ **Tromboembolismo venoso**

Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugerem um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) como, por exemplo, 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 incluem história pessoal ou familiar (a ocorrência de TEV em um familiar em 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, grande cirurgia eletiva ou pós-traumática ou traumatismo 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 eqüinos 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 e 59 anos e nenhum benefício geral na população total estudada. Como resultado secundário, verificou-se um aumento de 30 a 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 em estudos clínicos realizados com produtos contendo estrogênios eqüinos conjugados (EEC), de que a terapia hormonal pode aumentar o risco de 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 estudos de observação relataram aumento do risco de se ter diagnosticado câncer de mama em mulheres que usaram TRH por vários anos. Estes resultados podem ser devido ao diagnóstico precoce, aos efeitos da promoção do crescimento de tumores preexistentes ou à combinação de ambos.**

**A estimativa para o risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecida em mais de 50 estudos epidemiológicos variou 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 estrogênios eqüinos conjugados (EEC) administrados isoladamente ou em combinação com AMP em uso contínuo, apresentaram riscos estimados de 0,77 (IC 95%: 0,59 – 1,01) ou de 1,24 (IC 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 em diagnóstico de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, ingestão de bebida alcoólica ou adiposidade.**

**O aumento no risco desaparece dentro de poucos anos após a descontinuação do uso da TRH.**

**A maioria dos estudos têm relatado que tumores diagnosticados em usuárias de TRH atuais ou recentes tendem a ser melhor diferenciados do**

que os verificados em não-usuárias. Dados referentes a localização fora da área da mama não são conclusivos.

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

➤ **Câncer endometrial**

A exposição prolongada a estrogênios administrados isoladamente aumenta o risco de desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma endometrial. Estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno na 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 malignos que, em casos isolados, podem ocasionar hemorragias intra-abdominais com risco de vida para a 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 insulínica periférica 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 freqüente ou persistente, recomenda-se avaliação endometrial.**

**Fibróides 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.**

**Havendo suspeita de prolactinoma, deve-se excluir esta possibilidade antes de iniciar o tratamento.**

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 contra-indicada durante a gravidez ou lactação. Se ocorrer gravidez durante a utilização de Climene<sup>®</sup>, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Estudos epidemiológicos abrangentes realizados com hormônios esteróides 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.

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 história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contra-indicações” e “Precauções e advertências”; 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.

**Interações medicamentosas e outras interações:**

A contracepção hormonal deve ser descontinuada quando for iniciada a TRH e a paciente deve ser orientada a adotar medidas contraceptivas não-hormonais, se necessário.

➤ **Interações com outros medicamentos**

Tratamentos prolongados com fármacos indutores de enzimas hepáticas como, por exemplo, vários anticonvulsivantes e antimicrobianos podem aumentar a depuração de hormônios sexuais e reduzir a eficácia clínica. Tais propriedades de indução de enzimas hepáticas foram estabelecidas para hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina, assim como se suspeita da existência dessas propriedades também para oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. A indução enzimática máxima geralmente não ocorre antes da segunda ou terceira semana, mas

pode ser mantida por, no mínimo, 4 semanas após o término da terapia com algum desses fármacos.

Em casos raros, níveis reduzidos de estradiol foram observados com o uso concomitante de certos antibióticos (por exemplo, penicilinas e tetraciclina).

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

Em casos individuais, as necessidades de hipoglicemiantes orais ou insulina podem ser alteradas como resultado do efeito sobre a tolerância à glicose.

➤ **Interação com bebidas alcoólicas**

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

**Reações adversas:**

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

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

<b>Classificação por</b>	<b>Freqüente</b>	<b>Pouco Freqüente</b>	<b>Raro</b>
--------------------------	------------------	------------------------	-------------

<b>sistema corpóreo MedDRA v. 8.0</b>	<b>(≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>(≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>(≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>
<b>Distúrbios no sistema imunológico</b>		<b>Reação de hipersensibilidade</b>	
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	<b>Aumento ou diminuição do peso corporal</b>		
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>		<b>Estados depressivos</b>	<b>Ansiedade, diminuição ou aumento da libido</b>
<b>Distúrbios no sistema nervoso</b>	<b>Cefaléia</b>	<b>Tontura</b>	<b>Enxaqueca</b>
<b>Distúrbios nos olhos</b>		<b>Distúrbios visuais</b>	<b>Intolerância às lentes de contato</b>
<b>Distúrbios cardíacos</b>		<b>Palpitações</b>	
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	<b>Dor abdominal, náusea</b>	<b>Dispepsia</b>	<b>Distensão abdominal, vômito</b>
<b>Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos</b>	<b>Erupção cutânea, prurido</b>	<b>Eritema nodoso, urticária</b>	<b>Acne, hirsutismo</b>
<b>Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecido conectivo</b>			<b>Cãibras musculares</b>

<b>Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas</b>	<b>Sangramento uterino/vaginal, incluindo gotejamento (as irregularidades do sangramento geralmente desaparecem com a continuação do tratamento)</b>	<b>Dor e sensibilidade nas mamas</b>	<b>Dismenorréia, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, aumento das mamas</b>
<b>Distúrbios e condições gerais do local da administração</b>		<b>Edema</b>	<b>Fadiga</b>

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* “Precauções e advertências”).

➤ **Alterações em exames laboratoriais:**

O uso de esteróides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos, tais como das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteróides e frações lipídicas/lipoprotéicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise.

### **Posologia e modo de usar:**

#### **➤ 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 amenorréia, períodos menstruais muito pouco freqüentes ou que se encontram na pós-menopausa podem iniciar em qualquer dia do mês, desde que a existência de gravidez tenha sido excluída (*vide* “Gravidez e lactação” no item “Precauções e advertências”).

#### **➤ Dose**

A cartela de Climene® contém 21 drágeas (11 brancas + 10 rosadas), dispostas em seqüência numérica. Tome 1 drágea diariamente, começando pela drágea (branca) de número 1 marcada abaixo da palavra "Início" e continue ingerindo uma drágea diariamente, seguindo a direção das setas até a ingestão da última drágea (rosada). 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® deve ser iniciada após o intervalo de pausa de 7 dias, no mesmo dia da semana que a cartela anterior. As drágeas devem ser ingeridas com pequena quantidade de líquido, sem mastigar.

As drágeas devem ser ingeridas todos os dias, preferencialmente no mesmo horário.

#### **➤ Drágeas esquecidas**

Se ocorrer o esquecimento de uma drágea, deve-se ingeri-la o quanto antes. Se o atraso for de mais de 24 horas, nenhuma drágea adicional deve ser ingerida. Pode ocorrer sangramento se houver o esquecimento de várias drágeas.

Normalmente, ocorre sangramento durante o intervalo de pausa de 7 dias, alguns dias após a ingestão da última drágea.

**Superdose:**

Estudos de toxicidade aguda não indicaram risco de reações adversas agudas em caso de ingestão acidental de um múltiplo da dose terapêutica diária.

**Pacientes idosas:**

Ver item “Precauções e advertências – Demência”.

**Venda Sob Prescrição Médica**

Lote, data de fabricação e validade: *vide* cartucho.

**VE0107-0306**