

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Climen, (2 mg) + (1 mg + 2 mg), comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido branco contém 2,0 mg de valerato de estradiol.

Excipientes:

Lactose 46 mg

Sacarose 34 mg

Cada comprimido revestido de cor rosa contém 2,0 mg de valerato de estradiol e 1,0 mg de acetato de ciproterona.

Excipientes:

Lactose 45 mg

Sacarose 34 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica hormonal de substituição (THS) em perturbações do climatério, sinais de atrofia da pele e do tracto urogenital, estados depressivos no climatério, manifestações carenciais devidas à menopausa natural ou ao hipogonadismo, após castração ou falha ovárica primária em mulheres com o útero intacto.

Prevenção da osteoporose pós-menopáusicas.

Controlo de ciclos menstruais irregulares.

Tratamento da amenorreia primária ou secundária.

4.2 Posologia e modo de administração

4.2.1 Modo de administração

Via oral.

4.2.2. Regime posológico

Como iniciar Climen

Se a mulher ainda tem período menstrual, o tratamento deve iniciar-se no 5.º dia do ciclo (1.º dia da hemorragia menstrual = 1.º dia do ciclo).

Mulheres com amenorreia, com períodos pouco frequentes ou pós-menopáusicas podem iniciar o tratamento em qualquer momento, desde que esteja excluída a hipótese de gravidez (ver secção 4.6.).

Posologia

Um comprimido branco é tomado diariamente durante os primeiros 11 dias, seguindo-se um comprimido rosa diariamente durante 10 dias. Após os 21 dias de toma de comprimidos segue-se um intervalo de 7 dias livre de comprimidos.

Administração

Cada embalagem corresponde a 21 dias de tratamento. Depois dos 7 dias de intervalo livre de comprimidos deve ser iniciada uma nova embalagem de Climen, começando no mesmo dia da semana em que se iniciou a anterior.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com algum líquido.

Os comprimidos devem ser tomados, de preferência, à mesma hora todos os dias.

Esquecimento de comprimidos

No caso de um comprimido esquecido, este deverá ser tomado o mais brevemente possível. Se passaram mais de 24 horas, não é necessário tomar comprimidos extra. Se forem esquecidos vários comprimidos, poderá ocorrer hemorragia.

A hemorragia ocorre normalmente durante o intervalo de 7 dias sem comprimidos, poucos dias após a toma do último comprimido.

4.2.3 Informação adicional em populações especiais

4.2.3.1 Crianças e adolescentes

Climen não é indicado para utilizar em crianças e adolescentes.

4.2.3.2 Doentes idosos

Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste da dose em doentes idosos. Em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos ver secção 4.4.

4.2.3.3 Doentes com insuficiência hepática

Climen não foi especificamente estudado em doentes com insuficiência hepática. Climen é contra-indicado em mulheres com doenças hepáticas graves (ver secção 4.3).

4.2.3.4 Doentes com insuficiência renal

Climen não foi especificamente estudado em doentes com insuficiência renal. Dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajuste de dose nesta população de doentes.

4.3 Contra-indicações

A terapêutica hormonal de substituição (THS) não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das situações em seguida referidas. No caso de aparecimento de qualquer uma destas situações durante a utilização de THS, o medicamento deve ser interrompido imediatamente.

- Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes
- Gravidez e aleitamento
- Hemorragia vaginal não diagnosticada
- Conhecimento ou suspeita de cancro da mama
- Conhecimento ou suspeita de situações de pré-malignidade ou malignidades, se influenciadas por esteróides sexuais
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos)
- Doença hepática grave
- Tromboembolismo arterial agudo (por exemplo, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral)
- Trombose venosa profunda activa, perturbações tromboembólicas, ou um antecedente documentado destas situações
- Risco elevado de trombose arterial ou venosa
- Hipertrigliceridemia grave

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Climen não pode ser utilizado como um contraceptivo.

Caso seja necessário o recurso a métodos contraceptivos devem ser utilizados métodos não hormonais (com excepção do método do ritmo e o da temperatura) enquanto durar o tratamento. Se surgir suspeita de uma gravidez deve interromper-se a toma dos comprimidos, até essa possibilidade estar excluída (ver secção 4.6.).

Antes de iniciar a terapêutica, todas as situações/factores de risco descritas em baixo devem ser consideradas aquando da determinação dos riscos/benefícios individuais para o tratamento da doente.

Durante a THS, a terapêutica deve ser imediatamente descontinuada no caso de se descobrir uma contra-indicação, assim como nas seguintes situações:

- Enxaquecas ou dores de cabeça intensas frequentes e incomuns que ocorrem pela primeira vez ou outros sintomas que são possíveis pródromos de oclusão cerebrovascular.
- Recorrência de icterícia colestatática ou prurido colestatático que ocorreu pela primeira vez durante a gravidez ou durante utilização anterior de esteróides sexuais.
- Sintomas de acontecimento ou suspeita trombótica.

No caso de início ou deterioração das seguintes situações ou factores de risco, a análise do benefício/risco individual deve ser novamente realizada, tendo em consideração a necessidade de possível descontinuação da terapêutica.

Em mulheres que têm uma associação de factores de risco ou manifestam uma maior gravidade de um factor de risco individual, deve ser considerado um potencial para um risco sinérgico aumentado. Este risco aumentado pode ser superior a um simples risco cumulativo de factores. A THS não deve ser prescrita em caso de avaliação do benefício/risco ser negativa.

Tromboembolismo venoso

Ambos os estudos randomizados-controlados e epidemiológicos têm sugerido um risco relativo aumentado de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), i.e., trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. O benefício/risco deve ser então cuidadosamente avaliado na consulta com a doente quando se prescreve THS a mulheres com um factor de risco para TEV.

Os factores de risco geralmente reconhecidos para o TEV incluem os antecedentes pessoais, os antecedentes familiares (a ocorrência de TEV num parente directo em idade relativamente jovem pode indicar disposição genética) e obesidade grave. O risco de TEV também aumenta com a idade. Não existe consenso acerca do possível papel das veias varicosas no TEV.

O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado com a imobilização prolongada, cirurgia electiva ou pós-traumática ou traumatismo importante. Dependendo da natureza do acontecimento e da duração da imobilização, deve ser considerada uma descontinuação temporária da THS.

Tromboembolismo arterial

Dois extensos ensaios clínicos com estrogénios conjugados (EEC) combinados contínuos e acetato de medroxiprogesterona (AMP) mostraram um possível risco aumentado de doença cardíaca coronária (DCC) no primeiro ano de utilização e sem benefício, posteriormente. Um extenso ensaio clínico com EEC isolados mostrou uma redução potencial das razões de DCC em mulheres com idades de 50-59 anos e mostrou não haver benefício geral no total da população em estudo. Como resultado secundário, em dois extensos ensaios clínicos com EEC isolados ou combinados com AMP, detectou-se um risco aumentado de acidente vascular cerebral em 30-40%. Não se tem a certeza se estes factos se aplicam igualmente a outros produtos de THS ou a vias de administração não oral.

Litíase biliar

Os estrogénios são conhecidos por aumentarem a litogenicidade da bÍlis. Algumas mulheres estão predispostas à litíase biliar durante a terapêutica com estrogénios.

Demência

Existe evidência limitada de estudos clÍnicos com medicamentos contendo EEC em que o tratamento hormonal pode aumentar o risco de provável demência se iniciado em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O risco pode ser reduzido se o tratamento for iniciado no início da menopausa, tal como se observou noutros estudos. Não se tem conhecimento se estes factos se aplicam igualmente a outros produtos de THS.

Tumores

Cancro da mama

Estudos clÍnicos e observacionais têm descrito um risco aumentado de cancro da mama diagnosticado em mulheres que tomam THS durante vários anos. Estes factos podem dever-se a um diagnóstico precoce, aos efeitos promotores de crescimento em tumores pré-existentes ou à combinação de ambos.

Estimativas dos riscos relativos gerais de diagnóstico de cancro da mama apresentados em mais de 50 estudos epidemiológicos situam-se, na maioria dos estudos, entre 1 e 2.

O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser mais baixo ou possivelmente nulo com produtos apenas com estrogénios.

Dois extensos ensaios randomizados com EEC isolado ou combinado continuamente com AMP mostraram estimativas de risco de 0,77 (95%IC: 0,59-1,01) ou 1,24 (95%IC: 1,01-1,54) após 6 anos de THS. Desconhece-se se o risco aumentado também se aplica a outros produtos de THS.

Observam-se aumentos similares no diagnóstico de cancro da mama, por ex. com o atraso da menopausa natural, ingestão de álcool ou adiposidade.

O risco excessivo desaparece dentro de poucos anos após paragem da THS.

A THS aumenta a densidade das imagens em mamografia, o que pode afectar adversamente a detecção radiológica do cancro da mama em alguns casos.

Cancro endometrial

A exposição prolongada a estrogénios não associados aumenta o risco de desenvolvimento de hiperplasia endometrial ou carcinoma. Estudos têm sugerido que a adição apropriada de progestagénios ao regime elimina este aumento no risco.

Tumor hepático

Em casos raros, os tumores benignos, e ainda em casos mais raros, malignos, têm sido observados após a utilização de substâncias hormonais tais como aquelas contidas em produtos para a THS. Em casos isolados, estes tumores evoluem para hemorragia intra-abdominal com risco de vida. Um tumor hepático deve ser considerado no diagnóstico diferenciado se ocorrer dor abdominal superior intensa, fígado inchado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

Outras situações

Uma associação geral entre a THS e o desenvolvimento de hipertensão clínica não tem sido estabelecida. Têm sido descritos pequenos aumentos na pressão arterial em mulheres com a THS, aumentos clinicamente relevantes são raros. Todavia, se durante a THS se desenvolve hipertensão clinicamente sustentada em casos individuais, então a descontinuação da THS pode ser considerada.

Perturbações não intensas da função hepática, incluindo hiperbilirrubinemias tais com a síndrome de Dubin-Johnson ou a síndrome de Rotor, necessitam de acompanhamento rigoroso e a função hepática deve ser monitorizada periodicamente. Em caso de deterioração dos marcadores da função hepática, a THS deve ser interrompida.

Mulheres com níveis moderadamente elevados de triglicéridos necessitam de vigilância especial. A THS nestas mulheres pode estar associada a um aumento adicional dos níveis de triglicéridos, conduzindo ao risco de pancreatite aguda.

Embora a THS possa ter um efeito na resistência periférica à insulina e na tolerância à glucose, geralmente não é necessário alterar o regime terapêutico nos diabéticos com a THS. No entanto, as mulheres diabéticas devem ser cuidadosamente monitorizadas enquanto utilizem a THS.

Certas doentes podem desenvolver manifestações indesejáveis de estimulação estrogénica sob a THS, tais como hemorragia uterina anormal. Hemorragia uterina anormal frequente ou persistente durante o tratamento é uma indicação para a avaliação endometrial.

Se o tratamento de ciclos menstruais irregulares não for bem sucedido, deve ser confirmada a existência de doenças orgânicas através meios de diagnóstico adequados.

Fibróides uterinos (miomas) podem aumentar em dimensão sob a influência de estrogénios. Se tal for observado, o tratamento deve ser descontinuado.

No caso de reactivação de endometriose sob tratamento, então é recomendada a descontinuação da terapêutica.

É necessária uma supervisão médica regular (incluindo medições periódicas dos níveis de prolactina) se a doente sofrer de prolactinoma.

Poderá ocorrer ocasionalmente cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. Mulheres com tendência para cloasma devem evitar a exposição solar ou radiação ultravioleta enquanto utilizem a THS.

As seguintes situações descritas têm ocorrido ou deteriorado com a THS. Embora a evidência de uma associação com a utilização de THS seja inconclusiva, as mulheres com estas situações e que estejam sob a THS devem ser cuidadosamente monitorizadas.

Epilepsia

Doença mamária benigna

Asma

Enxaqueca

Porfiria

Otosclerose

Lúpus eritematoso sistémico

Coreia menor

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

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

4.4.1.Exame/consulta médica

Deve ser obtida uma história médica completa e um exame físico antes da iniciação ou reinstituição da THS, orientada pelas contra-indicações (ver secção 4.3.) e advertências (ver secção 4.4) e devem ser repetidas periodicamente. A frequência e natureza destes exames devem ser baseadas directrizes de prática estabelecida e ser adaptadas a cada mulher individual, mas deve geralmente abranger órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical de rotina, abdómen, mamas e pressão arterial.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A contracepção hormonal deve ser interrompida quando a THS é iniciada e a doente deve ser aconselhada a tomar medidas contraceptivas não-hormonais, se necessário.

-Interacções medicamentosas

Tratamento prolongado com fármacos indutores das enzimas hepáticas (por ex. diversos anticonvulsivantes e antimicrobianos) pode aumentar a depuração das hormonas sexuais e pode

reduzir a eficácia clínica. Estas propriedades indutoras das enzimas hepáticas têm sido atribuídas às hidantoínas, barbituratos, primidona, carbamazepina e rifampicina, sendo também suspeitas para a oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. A indução enzimática máxima geralmente não se verifica antes das 2-3 semanas, mas poderá permanecer durante, pelo menos, 4 semanas após a interrupção da terapêutica farmacológica.

Em casos raros, têm sido observados níveis reduzidos de estradiol sob a utilização simultânea de certos antibióticos (por ex. penicilinas e tetraciclina).

Substâncias que sofrem uma conjugação substancial (por ex. paracetamol) podem aumentar a biodisponibilidade do estradiol por inibição competitiva do sistema de conjugação durante a absorção.

Em casos individuais, a necessidade de antidiabéticos orais ou insulina pode variar, como resultado do efeito da tolerância à glucose.

-Interacção com álcool

A ingestão aguda de álcool durante a utilização de THS pode originar elevação dos níveis de estradiol circulante.

-Interacção com testes laboratoriais

A utilização de esteróides sexuais pode influenciar os parâmetros bioquímicos, por exemplo, do fígado, da tiróide, da função renal e supra-renal, dos níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras) como a globulina de ligação corticosteróide e as fracções lipídicas/lipoproteicas, dos parâmetros de metabolismo dos hidratos de carbono e dos parâmetros de coagulação e fibrinólise.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A THS não está indicada para utilização durante a gravidez ou aleitamento. Se ocorrer gravidez durante a terapêutica com Climen, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado.

Extensos estudos epidemiológicos com hormonas esteróides não têm revelado um risco aumentado de anomalias no nascimento de crianças cujas mães utilizaram tais hormonas antes da gravidez nem efeito teratogénico quando tomaram inadvertidamente durante o início da gravidez.

Pequenas quantidades de hormonas sexuais podem ser eliminadas no leite humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se observaram efeitos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais graves associados à utilização de terapêutica hormonal de substituição estão listados na secção 4.4..

Outros efeitos indesejáveis que têm sido reportados em utilizadoras de terapêutica hormonal de substituição (dados pós-comercialização), mas para os quais a associação com Climen não foi confirmada nem refutada são:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA v. 8.0	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)	Raros (≥1/10000, <1/1000)
Doenças do sistema imunitário		Reacção de hipersensibilidade	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento de peso ou diminuição de peso		
Perturbações do foro psiquiátrico		Humor deprimido	Ansiedade, Aumento da libido ou Diminuição da libido
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas	Enxaqueca
Afecções oculares		Distúrbios visuais	Intolerância às lentes de contacto
Cardiopatias		Palpitações	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal Náuseas	Dispepsia	Inchaço, Vómitos
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Rash, Prurido	Eritema nodoso, Urticária	Hirsutismo, Acne
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Cãibras
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Hemorragia uterina/vaginal, incluindo Spotting (irregularidades hemorrágicas que normalmente desaparecem com tratamento contínuo)	Dor mamária, Tensão mamária	Dismenorreia, Corrimento vaginal, Síndrome tipo pré-menstrual, Aumento mamário
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema	Fadiga

O termo MedDRA mais apropriado (versão 8.0) para descrever uma determinada reacção adversa é listado. Sinónimos ou condições relacionadas não estão listadas, mas devem também ser tomadas em consideração.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogénios exógenos pode induzir ou exacerbar os seus sintomas (ver secção 4.4.).

4.9 Sobredosagem

Estudos de toxicidade aguda não indicaram um risco de efeitos adversos agudos no caso da ingestão inadvertida de um múltiplo da dose terapêutica diária.

5. PRORIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.1 Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e progestagénios. Tratamento de substituição, código ATC: G03FA

Climen contém o estrogénio valerato de estradiol, um pró-fármaco do 17 beta-estradiol humano natural. O componente acetato de ciproterona é um derivado sintético da hidroxiprogesterona com propriedades progestagénicas, antigonadotrópicas e antiandrogénicas.

Com a composição e a posologia sequencial de Climen, que inclui uma monofase estrogénica de 11 dias, uma fase combinada de estrogénio-progestagénio de 10 dias e um intervalo de 7 dias sem tratamento, estabelece-se um ciclo menstrual na mulher com o útero intacto, desde que o medicamento seja tomado de forma regular.

A ovulação não é inibida durante a utilização de Climen, e a produção endógena de hormonas dificilmente é afectada. Devido à sua composição sequencial, este medicamento pode ser empregue em mulheres mais jovens para induzir e regular os ciclos menstruais assim como em mulheres na perimenopausa para tratar as hemorragias uterinas irregulares.

Durante o climatério, a redução e finalmente a perda da secreção ovárica de estradiol pode resultar em instabilidade de termorregulação, provocando afrontamentos, associados a perturbações do sono e sudação excessiva. Sinais de atrofia da pele e das membranas mucosas (particularmente na região do tracto urogenital) podem ser favoravelmente afectados. Sintomas menos específicos, muitas vezes referidos como fazendo parte do síndrome climatérico, incluem queixas de tipo anginoso, palpitações, irritabilidade, nervosismo, falta de energia e capacidade de concentração, esquecimento, perda da libido e dores das articulações e músculos. A THS alivia muitos destes sintomas de défice em estradiol nas mulheres menopáusicas.

A THS com Climen reduz a reabsorção óssea e retarda ou interrompe a perda óssea pós-menopáusicas. Foi demonstrado que o tratamento a longo prazo com Climen reduz o risco de fracturas periféricas em mulheres pós-menopáusicas. Quando se suspende a THS, a massa óssea declina numa taxa comparável à do período pós-menopáusicos imediato. Não há evidência que a THS reponha a massa óssea aos níveis pré-menopáusicos. A THS possui também um efeito positivo sobre o conteúdo em colagénio e espessura da pele e pode retardar o processo de envelhecimento da pele. Para além disso, as propriedades antiandrogénicas do acetato de

ciproterona podem auxiliar os efeitos benéficos de Climen em perturbações relacionadas com os androgénios (ex. acne, seborreia, alopecia androgénica).

A TSH com Climen modifica o perfil lipídico. Reduz o colesterol total e colesterol LDL, e pode aumentar os níveis de colesterol HDL e de triglicéridos. Como não possui propriedades androgénicas, os efeitos do acetato de ciproterona que contrariam os efeitos metabólicos do estrogénio contido em Climen são escassos ou nulos. Constatou-se que os efeitos benéficos do Climen foram particularmente pronunciados em mulheres com um padrão lipoproteico significativamente aterogénico.

A adição de um progestagénio a um regime de substituição de estrogénio em pelo menos 10 dias por ciclo, tal como em Climen, reduz o risco de hiperplasia endometrial e o risco relacionado de adenocarcinoma em mulheres com um útero intacto. A adição de um progestagénio a um regime de substituição de estrogénio não tem demonstrado interferência com a eficácia de estrogénio nas suas indicações aprovadas.

Estudos observacionais e o ensaio WHI (the Women's Health Initiative) com estrogénios equinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugerem uma redução da morbilidade por cancro do cólon em mulheres pós-menopáusicas que utilizam THS. No ensaio WHI com monoterapia com EEC não foi observada uma redução do risco. Não se tem conhecimento se estes factos se aplicam igualmente a outros produtos de THS.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Valerato de estradiol

Absorção

O valerato de estradiol é rápido e completamente absorvido. Durante a absorção e a primeira passagem pelo fígado, o éster esteróide é clivado em estradiol e ácido valérico. Ao mesmo tempo, o estradiol sofre uma extensa metabolização adicional que o converte por ex. em estrona, estriol e sulfato de estrona. Apenas cerca de 3% do estradiol se torna biodisponível após administração oral de valerato de estradiol. Os alimentos não afectam a biodisponibilidade do estradiol.

Distribuição

Cerca de 4 a 9 horas após a administração oral são atingidas concentrações máximas de aprox. 30 pg/ml de estradiol no soro. Nas 24 horas que se seguem à ingestão, os níveis séricos de estradiol decrescem para concentrações de aprox. 15 pg/ml.

O estradiol liga-se à albumina e à globulina transportadora de hormonas sexuais (Sex Hormone Binding Globuline-SHBG). A fracção de estradiol livre no soro é de aprox. 1-1,5% e a fracção ligada à SHBG é de cerca de 30-40%.

O volume de distribuição aparente do estradiol, após uma única administração intravenosa, é de aprox. 11/Kg.

Metabolismo

Uma vez hidrolisado o éster do valerato de estradiol administrado exogenamente, o metabolismo do fármaco segue as vias de biotransformação do estradiol endógeno. O estradiol é metabolizado principalmente no fígado, mas também extra-hepaticamente, como por ex. nos intestinos, rins, músculos esqueléticos e órgãos alvo. Estes processos implicam a formação de estrona, estriol, catecolestrogénios e conjugados sulfatados e glucoronizados destes compostos, que são todos eles distintamente menos estrogénicos ou inclusivamente, não estrogénicos.

Eliminação

A depuração sérica total de estradiol após uma única administração por via intravenosa mostra uma elevada variabilidade entre 10 e 30 ml/min/kg. Uma determinada proporção de metabolitos do estradiol é eliminada na bÍlis e submetida a uma circulação entero-hepática. No final, os metabolitos do estradiol são eliminados na urina principalmente como sulfatos e glucoronidos.

Condições no estado estacionário

São observados níveis séricos de estradiol aproximadamente 2 vezes superiores no estado estacionário quando comparados com uma administração única. Em média, a concentração de estradiol varia entre 30 (níveis mínimos) e 60 pg/ml (níveis máximos).

A estrona, como metabolito menos estrogénico, atinge uma concentração no soro cerca de 8 vezes superior, e a concentração de sulfato de estrona alcança uma concentração sérica aproximadamente 150 vezes superior. Quando se suspende o tratamento com Climen, os níveis de estradiol e estrona anteriores ao tratamento são alcançados dentro de 2-3 dias.

Acetato de ciproterona

Absorção

Após a administração oral, o acetato de ciproterona é completamente absorvido num amplo espectro de dosagens. A biodisponibilidade absoluta do acetato de ciproterona após a administração oral é de aprox. 88% da dose administrada.

Distribuição

A ingestão única de 1 mg de acetato de ciproterona origina um nível plasmático máximo de cerca de 8 ng/ml após 1-2 horas. Seguidamente, os níveis plasmáticos de acetato de ciproterona descem em duas fases com semi-vidas de 0,8 horas e 2,3 dias.

O acetato de ciproterona encontra-se quase exclusivamente ligado à albumina plasmática. Aprox. 3,5% - 4% da concentração total plasmática de acetato de ciproterona estão livres. A ligação do acetato de ciproterona às proteínas plasmáticas parece ser geralmente inespecífica uma vez que apenas pequenas quantidades se ligam a proteínas termolábeis como a SHBG e CBG (Corticoid Binding Globuline), o que indica que as alterações dos níveis da SHBG não afectam a farmacocinética do acetato de ciproterona.

Biotransformação

O acetato de ciproterona é metabolizado através de várias vias metabólicas que envolvem reacções como hidroxilações e conjugações. O metabolito principal no plasma humano é o derivado 15 β -hidroxi.

Eliminação

A depuração total do acetato de ciproterona do soro é de 3,6 ml/min/kg. Algumas fracções da dose são eliminadas inalteradas com a bÍlis. A maior parte da dose é eliminada, sob a forma de metabolitos, por via urinária e biliar numa relação de 3:7 e com uma semi-vida de cerca de 1,9 dias. Os metabolitos do plasma são eliminados com uma semi-vida similar de 1,7 dias.

Condições no estado estacionário

Pode ser esperada uma acumulação sérica de acetato de ciproterona, considerando um factor de 2 - 2,5, durante um ciclo de tratamento devido à longa semi-vida sérica do acetato de ciproterona.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

-Valerato de estradiol

O perfil toxicológico do valerato de estradiol é bem conhecido. Não existem dados pré-clínicos relevantes que forneçam informação de segurança adicional à já incluída em outras secções.

-Acetato de ciproterona

Toxicidade sistémica

Os dados pré-clínicos do acetato de ciproterona não revelaram risco específico para humanos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Testes reconhecidos de genotoxicidade de primeira linha forneceram resultados negativos quando realizados com o acetato de ciproterona. Contudo, outros testes revelaram que o acetato de ciproterona induzia a formação de aductos com o ADN (e um aumento da actividade reparadora do ADN) em células hepáticas de ratos e macacos e também em hepatócitos humanos isolados a fresco. O nível de aductos de ADN em células hepáticas de cães foi negligenciável.

Esta formação de aductos de ADN ocorreu com exposições sistémicas semelhantes às que ocorreriam nos regimes posológicos recomendados para o acetato de ciproterona. As consequências in vivo do tratamento com acetato de ciproterona verificaram-se ao nível da incidência aumentada de lesões hepáticas focais, possivelmente pré-neoplásicas, em que as enzimas celulares em ratos fêmea estavam alteradas, e um aumento da frequência de mutação em ratos transgénicos transportadores de um gene bacteriano como alvo de mutações.

Até à data, a experiência clínica e ensaios epidemiológicos bem conduzidos, não fundamentariam uma incidência aumentada de tumores hepáticos no homem. Igualmente, as investigações sobre a tumorigenicidade do acetato de ciproterona em roedores não revelaram indicação sobre um potencial tumorigénico específico. Porém, há que ter em mente que os esteróides sexuais podem promover o crescimento de certos tumores e tecidos hormonodependentes.

Embriotoxicidade/Teratogenicidade

A administração de acetato de ciproterona durante a fase hormonodependente de diferenciação dos órgãos genitais causou sinais de efeminização em fetos masculinos após doses elevadas. Observações efectuadas em crianças recém-nascidas do sexo masculino que, no útero, estiveram expostas ao acetato de ciproterona não revelaram quaisquer sinais de efeminização. No entanto, a gravidez é uma contra-indicação para a utilização de Climen.

No geral, as informações disponíveis não levantam objecção à utilização de Climen em humanos quando administrado de acordo com a indicação terapêutica e a posologia recomendadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimido revestido branco

Lactose

Amido de milho

Povidona 25 000

Talco

Estearato de magnésio

Povidona 700 000

Macrogol 6000

Carbonato de cálcio

Cera E

Sacarose

Comprimido revestido cor-de-rosa

Lactose

Amido de milho

Povidona 25 000

Talco

Estearato de magnésio

Povidona 700 000

Macrogol 6000

Carbonato de cálcio

Cera E

Sacarose

Dióxido de titânio (E 171)

Glicerol 85%

Pigmento de óxido de ferro amarelo (E 172)

Pigmento de óxido de ferro vermelho (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Climen encontram-se em embalagens blister de PVC/PVDC/Alu. Cada embalagem contém 21 ou 63 comprimidos revestidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Rua Quinta do Pinheiro, n.º 5
2794-003 Carnaxide

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8782409 - 21 comprimidos revestidos, (2 mg) + (1 mg + 2 mg), blister
PVC/PVDC/Alu

Nº de registo: 8782417 - 3 x 21 comprimidos revestidos, (2 mg) + (1 mg + 2 mg), blister
PVC/PVDC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de Julho de 1991

Data da última renovação: 03 de Julho de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2016