

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

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

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Excipientes com efeito conhecido:

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 com efeito conhecido:

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-menopáusica.

Controlo de ciclos menstruais irregulares.

Tratamento da amenorreia primária ou secundária.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

Via oral.

#### 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.

#### Modo de 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.

Para início e continuação do tratamento dos sintomas da pós-menopausa, deve ser utilizada a mais baixa dose efetiva na menor duração do tratamento (ver também secção 4.4).

#### Informação adicional em populações especiais

##### População pediátrica

Climen não é indicado para utilizar em crianças e adolescentes.

##### Doentes idosos

Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste da dose em doentes idosos.

##### Doentes com compromisso hepático

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

compromisso hepático, é necessária uma supervisão rigorosa e em caso de deterioração dos marcadores da função hepática, a utilização de THS deve ser interrompida (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal

Climen não foi especificamente estudado em doentes com compromisso renal.

### **4.3 Contraindicações**

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.

- Conhecimento, antecedentes ou suspeita de cancro da mama;
- Conhecimento ou suspeita de tumores malignos dependentes de estrogénio (p.ex., cancro endometrial);
- Hemorragia genital não diagnosticada;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Tromboembolismo venoso atual ou prévio (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Doenças trombofílicas conhecidas (p. ex., deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina, ver secção 4.4);
- Doença tromboembólica arterial recente ou ativa (por exemplo, angina de peito, enfarte do miocárdio);
- Doença hepática aguda, ou história de doença hepática desde que os testes da função hepática tenham demonstrado que esta não voltou ao normal;
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Risco elevado de trombose arterial ou venosa;
- Gravidez e aleitamento;
- Porfiria;
- Meningioma ou antecedentes de meningioma.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Climen não pode ser utilizado como um contraceutivo.

Caso seja necessário o recurso a métodos contraceptivos devem ser utilizados métodos não hormonais (com exceção 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.).

No tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, a THS deve apenas ser iniciada se os sintomas afetarem adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos deve ser efectuada, pelo menos anualmente, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, e o tratamento com THS deve continuar apenas enquanto o benefício for superior ao risco.

A evidência relativa aos riscos associados à THS no tratamento da menopausa prematura é limitada. Contudo, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres jovens, o balanço dos

benefícios e os riscos para estas mulheres pode ser mais favorável do que em mulheres mais velhas.

Exame médico e acompanhamento:

Antes de iniciar ou de retomar a THS, deve ser feita a história clínica pessoal e familiar completa. O exame físico (incluindo exame pélvico e da mama) deve ser orientado pela história clínica pessoal/familiar e pelas contra-indicações e precauções de utilização. Durante o tratamento, é recomendada a realização de exames periódicos com frequência e natureza adaptadas individualmente a cada mulher. As mulheres devem ser aconselhadas sobre que alterações na mama devem comunicar ao seu médico ou enfermeiro (ver “Cancro da mama” abaixo). Deverão realizar-se exames de investigação, incluindo técnicas de imagiologia adequadas, por ex. mamografia, de acordo com as práticas de rastreio atualmente aceites, modificadas em função das necessidades clínicas de cada indivíduo.

Situações que requerem vigilância

Se qualquer das situações seguintes se verificar, tiver ocorrido anteriormente e/ou se tiver agravado durante uma gravidez ou durante um tratamento hormonal anterior, a doente deverá ser cuidadosamente vigiada. Deverá ter-se em conta que estas condições poderão reaparecer ou agravar-se durante o tratamento com Climen, em especial:

- Leiomioma (fibróides uterinos) ou endometriose
- Fatores de risco para doenças tromboembólicas (ver abaixo)
- Fatores de risco para tumores dependentes de estrogénio, por ex., hereditariedade de 1º grau de cancro da mama
- Hipertensão
- Doenças hepáticas (por ex. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
- Colelitíase
- Enxaqueca ou cefaleia (grave)
- Lúpus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver abaixo)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose
- Doença mamária benigna
- Angioedema hereditário
- Coreia Menor

Motivos para a suspensão imediata da terapêutica

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

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da pressão arterial
- Aparecimento não habitual de enxaquecas -Gravidez
- Recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático 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.

### Hiperplasia e carcinoma endometrial

Em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia e carcinoma do endométrio aumenta quando os estrogénios são administrados isoladamente durante períodos prolongados. O aumento notificado do risco de cancro endometrial entre as utilizadoras de apenas estrogénios varia de 2 a 12 vezes mais, comparativamente às não utilizadoras, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogénio (ver secção 4.8). Após interrupção do tratamento, o risco poderá permanecer elevado durante pelo menos 10 anos.

A adição de um progestagénio ciclicamente durante pelo menos 10 dias por mês/28 dias do ciclo ou terapêutica combinada contínua de estrogénio-progestagénio em mulheres não histerectomizadas previne o aumento do risco associado à THS apenas com estrogénios.

Durante os primeiros meses de tratamento podem ocorrer hemorragias de disrupção ou spotting. Se as hemorragias de disrupção ou spotting surgirem algum tempo depois do início da terapêutica, ou continuarem após a terapêutica ter sido suspensa, o motivo deve ser investigado. Esta investigação pode incluir uma biopsia endométrica para excluir a possibilidade de malignidade endometrial.

### Cancro da mama

A evidência global revela um risco aumentado de cancro da mama nas mulheres submetidas a THS combinada com estrogénio-progestagénio ou com estrogénio isolado, que é dependente da duração do tratamento.

#### Terapêutica combinada com estrogénio-progestagénio

- O ensaio aleatorizado e controlado por placebo, o estudo Women's Health Initiative (WHI), e uma meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos são concordantes na identificação de um risco aumentado de cancro da mama em mulheres submetidas a THS combinada com estrogénio-progestagénio que se torna aparente ao fim de cerca de 3 (1-4) anos (ver secção 4.8).

#### Terapêutica com estrogénio isolado

O ensaio WHI não revelou aumento no risco de cancro da mama em mulheres histerectomizadas que utilizam THS apenas com estrogénio. Estudos observacionais comunicaram apenas um pequeno aumento do risco de cancro da mama diagnosticado, que é inferior ao observado em utilizadoras de combinações estrogénio-progestagénio (ver secção 4.8).

Os resultados de uma grande meta-análise revelaram que, depois da interrupção do tratamento, o risco acrescido diminui com o tempo e o tempo necessário para regressar ao estado inicial depende da duração da utilização anterior de THS. Quando a THS foi utilizada durante um período superior a 5 anos, o risco pode persistir durante 10 anos ou mais.

A THS, sobretudo o tratamento combinado estrogénio-progestagénio, aumenta a densidade das imagens em mamografia, o que pode afetar adversamente a deteção radiológica do cancro da mama.

### *Cancro do ovário*

O cancro do ovário é muito mais raro do que o cancro da mama.

Evidência epidemiológica de uma meta-análise extensa sugere um risco ligeiramente aumentado em mulheres que tomam THS apenas com estrogénios ou TSH combinada estrogénio-progestagénio, que se torna aparente dentro de 5 anos de utilização e diminui ao longo do tempo após interrupção.

Alguns outros estudos, incluindo o ensaio WHI, sugerem que a utilização de THS combinada poderá estar associada a um risco semelhante ou ligeiramente inferior (ver secção 4.8).

### *Tromboembolismo venoso*

A THS está associada a um risco de 1,3-3 vezes de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), i.e. trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um acontecimento deste tipo é mais provável durante o primeiro ano de THS do que mais tarde (ver secção 4.8).

Doentes com estados trombofílicos conhecidos têm um risco aumentado de TEV e a THS poderá aumentar este risco. A THS está por este motivo contraindicada nestas doentes (ver secção 4.3).

Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o TEV incluem a utilização de estrogénios, idade avançada, grande cirurgia, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidez/período pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro. No entanto, não há consenso quanto ao possível papel desempenhado pelas veias varicosas no TEV.

Tal como em todas as doentes de pós-operatório, devem ser consideradas medidas profiláticas para prevenir o TEV após a cirurgia. Se a imobilização prolongada for após uma cirurgia eletiva, recomenda-se interromper temporariamente a THS, 4 a 6 semanas antes. O tratamento não deverá ser reiniciado até a mulher ter mobilidade completa.

Em mulheres sem história pessoal de TEV, mas com um familiar de primeiro grau com história de trombose em idade jovem, poderá ser efetuado o rastreio após aconselhamento cuidadoso sobre as suas limitações (apenas uma proporção de alterações trombofílicas é detetada por rastreio). A THS é contraindicada se for identificada uma alteração trombofílica que origine trombose nos membros da família ou se uma alteração for “grave” (p. ex., deficiências da antitrombina, proteína S ou proteína C ou uma associação de alterações).

Em mulheres que já fazem tratamento anticoagulante crónico é necessário uma ponderação cuidadosa relativa aos benefícios e aos riscos da utilização da THS.

Caso ocorra TEV após início da terapêutica, o medicamento deve ser interrompido. As doentes deverão ser informadas para contactar imediatamente os seus médicos caso detetem um potencial sintoma tromboembólico (p. ex., inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispneia).

#### *Doença coronária arterial (DCA)*

Nos ensaios aleatorizados controlados, não há evidência da proteção contra o enfarte do miocárdio em mulheres com ou sem DCA, tratadas com THS combinada estrogénio-progestagénio ou com THS apenas com estrogénios.

#### Terapêutica combinada de estrogénio-progestagénio

O risco relativo de DCA durante a utilização de THS combinada de estrogénio-progestagénio está ligeiramente aumentado. Como a linha basal do risco absoluto de DCA é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DCA devido à utilização de estrogénio-progestagénio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, no entanto aumenta com a idade mais avançada.

#### Apenas estrogénios

Dados controlados e aleatorizados não verificaram risco aumentado de DCA em mulheres histerectomizadas utilizando terapêutica apenas com estrogénios.

#### *Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico*

A terapêutica combinada estrogénio-progestagénio e a terapêutica apenas com estrogénios estão associadas a um aumento até 1,5 vezes do risco de acidente vascular cerebral isquémico. O risco relativo não altera com a idade ou tempo desde a menopausa. Contudo, como o risco na linha basal de acidente vascular cerebral é fortemente dependente da idade, o risco global de acidente vascular cerebral em mulheres que utilizam THS aumentará com a idade (ver secção 4.8).

#### Hepatite C

Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, para o vírus da hepatite C (VHC) foram significativamente mais frequentes aumentos da ALT 5 vezes acima do limite superior normal em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC. Para além disso, e também nos doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir, foram observados aumentos da ALT nas mulheres a utilizarem medicamentos com etinilestradiol, tais como os CHC. As mulheres a utilizar medicamentos contendo outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol, tiveram uma taxa de aumento de ALT similar à das que não receberam qualquer estrogénio, no entanto, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes estrogénios, recomenda-se precaução na administração concomitante com o regime terapêutico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, bem como do regime com glecaprevir/pibrentasvir. Ver secção 4.5.

#### Meningioma

Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de ciproterona, especialmente com doses elevadas de 25 mg e superiores e durante um período prolongado (ver secção 5.1). Se um doente for diagnosticado com meningioma, todos os tratamentos contendo ciproterona, incluindo Climen, têm de ser interrompidos, como medida de precaução.

#### Outras situações

Os estrogénios podem provocar retenção de líquidos pelo que as doentes com insuficiência renal ou cardíaca devem ser cuidadosamente monitorizadas.

As mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente devem ser seguidas de perto durante a terapêutica estrogénica de substituição ou terapêutica hormonal de substituição, uma vez que foram descritos casos raros de grande aumento dos triglicéridos plasmáticos que levaram a situações de pancreatite, com terapêutica estrogénica nestas condições.

Os estrogénios aumentam a globulina de ligação da tiroide (TBG), levando a um aumento da quantidade de hormona da tiroide total na circulação, medida através do iodo ligado às proteínas (PBI), níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio). A captação de T3 pelas resinas é diminuída, refletindo os níveis elevados de TBG. As concentrações de T4 livre e T3 livre ficam inalteradas. Podem existir outras proteínas de ligação aumentadas no soro, por exemplo, globulina de ligação aos corticoides (CBG) e globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), levando ao aumento dos corticosteroides e esteroides sexuais, respetivamente. As concentrações de hormona ativa livre ou biológica permanecem inalteradas. Podem estar aumentadas outras proteínas plasmáticas (substrato da renina/angiotensinogénio, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

A utilização da THS não melhora a função cognitiva. Existe alguma evidência de risco aumentado de demência provável em mulheres que iniciam a utilização contínua de THS combinada ou de THS apenas com estrogénios após os 65 anos de idade.

#### Tumores hepáticos

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.

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.

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, 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.

Os estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário ou adquirido.

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.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Nota: Deverá ser consultada informação sobre a prescrição de medicação concomitante para identificar potenciais interações.

Efeitos de outros medicamentos em Climen

*Substâncias que aumentam a depuração de hormonas sexuais (eficácia diminuída por indução enzimática), p.ex.:*

O metabolismo de estrogénios (e de progestagénios) pode aumentar com a utilização concomitante de substâncias que induzem as enzimas de metabolização dos fármacos, especificamente, enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por ex., barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamazepina) e medicamentos anti-infecciosos (por ex., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) e possivelmente também felbamato,

griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e produtos contendo a Erva de São João (*hypericum perforatum*).

Sob o ponto de vista clínico, um aumento do metabolismo de estrogénios e progestagénios pode reduzir a eficácia e alterar o perfil das hemorragias uterinas.

A indução enzimática pode ser observada logo após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente verificada dentro de poucas semanas. Após interrupção da terapêutica farmacológica, a indução enzimática poderá permanecer durante cerca de 4 semanas.

*Substâncias com efeitos variáveis na depuração de hormonas sexuais:*

Quando coadministrados com hormonas sexuais, muitas combinações de inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos do VIH, incluindo combinações com inibidores do VHC, podem aumentar ou diminuir concentrações plasmáticas de estrogénio ou progestagénio ou ambos. O efeito de rede destas alterações pode ser clinicamente relevante em algumas situações.

Portanto, informação sobre prescrição de medicação concomitante para VIH/VHC deve ser consultada para identificar potenciais interações e quaisquer recomendações relacionadas.

*Substâncias que reduzem a depuração de hormonas sexuais (inibidores enzimáticos):*

Inibidores fortes e moderados do CYP3A4 como os antifúngicos azóis (p.ex. fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), verapamil, macrólidos (p.ex. claritromicina, eritromicina), diltiazem e sumo de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogénio (ou progestagénio ou ambos).

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.

Outras formas de interação

Testes laboratoriais

A utilização de esteróides sexuais pode influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, da tiroide, da função renal e supra-renal, dos níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras) como a globulina de ligação corticosteroide e as frações lipídicas/lipoproteicas, dos parâmetros de metabolismo dos hidratos de carbono e dos parâmetros de coagulação e fibrinólise. As alterações normalmente permanecem dentro dos intervalos normais. Para mais informações, ver secção 4.4 “Outras situações”.

Efeito da THS com estrogénios em outros medicamentos

Os contraceptivos hormonais que contêm estrogénios mostraram diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de lamotrigina quando coadministrados devido à indução da glucuronidação da lamotrigina. Isso pode reduzir o controlo das convulsões. Embora a potencial

interação entre a terapia hormonal de substituição e a lamotrigina não tenha sido estudada, espera-se que exista uma interação semelhante, o que pode levar a uma redução no controlo das convulsões em mulheres que tomam os dois medicamentos juntos.

#### Outras interações

Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, para o Vírus da Hepatite C (VHC) foram significativamente mais frequentes aumentos da ALT 5 vezes acima do limite superior normal em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC. As mulheres a utilizar outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol, tiveram uma taxa de aumento de ALT similar à das que não receberam qualquer estrogénio, no entanto, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes estrogénios, recomenda-se precaução na administração concomitante com o regime terapêutico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, bem como do regime com glecaprevir/pibrentasvir (ver secção 4.4)

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Climen não está indicado para utilização durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante a terapêutica com Climen, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado.

Para o acetato de ciproterona não estão disponíveis dados clínicos sobre a exposição durante a gravidez. Estudos em animais demonstraram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3). O risco potencial para humanos é desconhecido.

Até à data, os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos não revelaram efeitos teratogénicos e fetotóxicos aquando da exposição fetal inadvertida a combinações de estrogénios e progestagénios.

#### Amamentação

Climen não está indicado durante a amamentação. 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 de Climen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **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, Vômitos
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.

#### Risco de cancro da mama

- Em mulheres que tomam terapêutica combinada estrogénio-progestagénio há mais de 5 anos está notificado um risco aumentado até 2 vezes do diagnóstico de cancro da mama.
- O risco acrescido para utilizadoras de terapêutica com estrogénio isolado é inferior ao risco observado em utilizadoras de combinações de estrogénio e progestagénio.
- O nível de risco é dependente da duração de utilização (ver secção 4.4).

- São apresentados abaixo as estimativas de risco absoluto com base nos resultados do maior ensaio aleatorizado controlado por placebo (estudo WHI) e da maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos.

#### Maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos

Estimativa do risco adicional de cancro de mama após 5 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Idade no início da THS (anos)	Incidência por 1000 mulheres que nunca fizeram THS durante um período de 5 anos (50-54 anos)*	Razão de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de 5 anos
		THS com estrogénio isolado	
50	13,3	1,2	2,7
		Combinação estrogénio-progestagénio	
50	13,3	1,6	8,0
* Retirada das taxas de incidência de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m <sup>2</sup> )			
Nota: dado que a incidência base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.			

Estimativa do risco adicional de cancro da mama após 10 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Idade no início da THS (anos)	Incidência por 1000 mulheres que nunca fizeram THS durante um período de 10 anos (50-59 anos)*	Razão de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de 10 anos
		THS com estrogénio isolado	
50	26,6	1,3	7,1
		Combinação estrogénio-progestagénio	
50	26,6	1,8	20,8
* Retirada das taxas de incidência de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m <sup>2</sup> )			
Nota: dado que a incidência base de cancro de mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.			

### Estudos US WHI – risco adicional de cancro de mama após 5 anos de utilização

Intervalo de idades (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após 5 anos (IC 95%)
		Apenas estrogénio EEC	
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
		Estrogénio & progestagénio EEC + AMP§	
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
* O estudo WHI em mulheres sem útero não demonstrou um aumento do risco do cancro de mama.			
§ Quando a análise foi restrita a mulheres que não utilizaram THS anteriormente ao estudo, não se verificou um aumento do risco aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento: após 5 anos, o risco foi superior ao das não utilizadoras.			

### Risco de cancro no endométrio

#### Mulheres pós-menopáusicas com útero

O risco de cancro do endométrio é de cerca de 5 em cada 1000 mulheres com útero não utilizadoras de THS. Em mulheres com útero, a utilização de THS apenas com estrogénios não é recomendada porque aumenta o risco de cancro do endométrio (ver secção 4.4).

Nos estudos epidemiológicos, dependendo da duração da utilização apenas de estrogénios e da dose de estrogénios, o aumento do risco de cancro do endométrio variou entre 5 e 55 de casos adicionais diagnosticados em cada 1000 mulheres entre os 50 e 65 anos de idade.

A adição de progestagénio à terapêutica apenas com estrogénios durante pelo menos 10 dias por ciclo pode prevenir este aumento de risco. No estudo Million Women, a utilização de 5 anos de THS (sequencial ou contínua) combinada não aumentou o risco de cancro do endométrio (RR de 1,0 (0,8 - 1,2)).

#### Cancro do ovário

A utilização da THS apenas com estrogénios ou THS combinada estrogénio- progestagénio foi associada a um ligeiro aumento do risco de ter cancro do ovário diagnosticado (ver secção 4.4).

Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos notificou um risco aumentado de cancro do ovário em mulheres que utilizam THS comparativamente a mulheres que nunca utilizaram THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). Para mulheres com idades entre os 50 e 54 anos a tomar THS há 5 anos, isto resulta em cerca de 1 caso extra por 2000 utilizadoras. Em mulheres com idades entre os 50 e 54 anos que não estão a tomar THS, cerca de 2 mulheres em 2000 serão diagnosticadas com cancro do ovário num período superior a 5 anos.

### Risco de tromboembolismo venoso

A THS está associada a um aumento de 1,3 - 3 vezes do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), p. ex., trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal acontecimento é mais provável no primeiro ano de utilização de terapêutica hormonal (ver secção 4.4). São apresentados os resultados dos estudos WHI:

#### Estudos WHI – Risco adicional de TEV após 5 anos de utilização

Intervalo de idades (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS
Apenas estrogénio oral *			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Estrogénio-progestagénio combinado oral			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

\* Estudo em mulheres sem útero.

#### Risco de doença coronária arterial

O risco de doença coronária arterial está ligeiramente aumentado em utilizadoras de THS combinada estrogénio-progestagénio acima dos 60 anos de idade (ver secção 4.4).

#### Risco de acidente vascular cerebral isquémico

A utilização de terapêutica apenas com estrogénios e estrogénio-progestagénio está associada a um aumento até 1,5 vezes do risco relativo de acidente vascular cerebral isquémico. O risco de acidente vascular cerebral hemorrágico não está aumentado durante a utilização de THS.

O risco relativo não depende da idade ou da duração da utilização, mas como o risco na linha basal é fortemente dependente da idade, o risco global de acidente vascular cerebral em mulheres que utilizam THS aumentará com a idade, ver secção 4.4.

#### Estudos combinados WHI – Risco adicional de acidente vascular cerebral isquémico\* após 5 anos de utilização

Intervalo de idades (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após 5 anos
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

\* Não foi realizada diferenciação entre o acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico.

Outras reações a diversas foram notificadas em associação com terapêuticas de estrogénio/progestagénio:

- Doença da vesícula biliar.
- Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Demência provável acima dos 65 anos de idade (ver secção 4.4).- Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogénios exógenos pode induzir ou exacerbar os seus sintomas (ver secção 4.4.).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem pode causar náuseas e vómitos e, em algumas mulheres, pode ocorrer hemorragia de privação. Não há antídotos específicos e o tratamento deve ser sintomático.

### **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

Valerato de estradiol:

A substância ativa valerato de estradiol, um pró-fármaco do 17 beta-estradiol sintético, é quimicamente e biologicamente idêntico ao estradiol humano endógeno. Compensa a diminuição de produção de estrogénio nas mulheres em menopausa e alivia os sintomas da menopausa.

Os estrogénios evitam a perda óssea após a menopausa ou uma ovariectomia.

Acetato de ciproterona:

A substância ativa acetato de ciproterona é um derivado sintético da hidroxiprogesterona com propriedades progestagénicas, antigonadotrópicas e antiandrogénicas. Como os estrogénios promovem o crescimento do endométrio, sem oposição, aumentam o risco de hiperplasia endometrial e de cancro. A adição do progestagénio acetato de ciproterona reduz bastante o risco de hiperplasia do endométrio induzida pelos estrogénios, nas mulheres não histerectomizadas.

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.

#### Informação relativa aos ensaios clínicos

##### Alívio dos sintomas por deficiência de estrogénio e padrões de hemorragia

- 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 sudção 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 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).
- O alívio dos sintomas da menopausa foi alcançado durante as primeiras semanas de tratamento.
- 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.

##### Prevenção da osteoporose

- A deficiência em estrogénio na menopausa está associada a um aumento do turnover ósseo e diminuição da massa óssea. A THS reduz a reabsorção óssea e retarda ou interrompe a perda óssea pós-menopáusicas. Não há evidência que a THS reponha a massa óssea aos níveis pré-menopáusicos.
- O efeito dos estrogénios na densidade mineral óssea é dependente da dose. A protecção parece ser eficaz ao longo da duração do tratamento. Após interrupção da THS, a massa óssea diminui a uma taxa semelhante à das mulheres não tratadas.
- Evidências do ensaio WHI e de ensaios meta-analisados demonstram que a utilização atual da THS, simples ou combinada com progestagénio – administrada a mulheres predominantemente saudáveis – reduz o risco de fraturas da anca, vertebrais e outras fraturas osteoporóticas. A THS pode também prevenir fraturas em mulheres com baixa densidade óssea e/ou osteoporose estabelecida, mas a evidência neste caso é limitada.

Estudos observacionais e o ensaio WHI com estrogénios de 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.

A THS 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.

### Meningioma

Com base nos resultados de um estudo epidemiológico francês de coorte, foi observada uma associação dependente de dose cumulativa entre o acetato de ciproterona e meningioma. Este estudo baseou-se em dados da Caixa Nacional de Seguro de Doença francesa (CNAM) e incluiu uma população de 253.777 mulheres que utilizavam comprimidos de 50 – 100 mg de ciproterona. A incidência de meningioma tratado com cirurgia ou radioterapia foi comparada entre mulheres expostas a doses elevadas de acetato de ciproterona (dose cumulativa  $\geq 3$  g) e mulheres ligeiramente expostas ao acetato de ciproterona (dose cumulativa  $< 3$  g). Foi demonstrada uma relação entre dose cumulativa e resposta.

Dose cumulativa de acetato de ciproterona	Taxa de incidência (em doentes-anos)	RRadj (95% IC) <sup>a</sup>
Ligeiramente exposto ( $< 3$ g)	4,5/100.000	Ref.
Exposto a $\geq 3$ g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 g a 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
mais de 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Ajustado com base na idade como variável dependente do tempo e estrogénio na inclusão

Uma dose cumulativa de 12g, por exemplo, pode corresponder a um ano de tratamento com 50 mg /dia, durante 20 dias por mês

## 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 fração de estradiol livre no soro é de aprox. 1-1,5% e a fração 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.

#### Biotransformação

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 $\beta$ -hidroxi.

#### Eliminação

A depuração total do acetato de ciproterona do soro é de 3,6 ml/min/kg. Algumas frações 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 transgênicos 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

Talco

Estearato de magnésio

Povidona 90

Macrogol 6000

Carbonato de cálcio

Glicol montanato

Sacarose

Comprimido revestido cor-de-rosa

Lactose

Amido de milho

Povidona 25

Talco

Estearato de magnésio

Povidona 90

Macrogol 6000

Carbonato de cálcio

Glicol montanato 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.  
Avenida Vitor Figueiredo nº4 - 4º piso  
2790-255 Carnaxide  
Portugal

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

Nº de registo: 8782417 - 3 x 21 comprimidos revestidos, (2 mg) + (2 mg + 1 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**

01/2024