



# Climene®

## valerato de estradiol acetato de ciproterona

**Informação importante! Leia com atenção!**

**Forma farmacêutica:**

Drágea

**Apresentação:**

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

**Uso Adulto**

**Composição:**

Cada drágea branca de Climene® contém 2 mg de valerato de estradiol. Excipientes: lactose, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio, cera montanglicol. Cada drágea rosada de Climene® 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® é um medicamento destinado à terapia de reposição hormonal (TRH) para alívio dos sintomas associados à menopausa e prevenção da osteoporose na pós-menopausa. A ação destes medicamentos está condicionada ao seu uso correto, conforme suas indicações e posologia prescrita, sendo que seus efeitos benéficos poderão ser observados no decorrer do tratamento.

**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.

**“Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.”**

**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 medicamento é contraindicado para mulheres grávidas. Se ocorrer gravidez durante a utilização de Climene®, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. O uso de TRH é contraindicado durante a amamentação, pois pequenas quantidades de hormônios sexuais podem ser excretadas no leite materno.

**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.”**

**“Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.”**

Se você ainda estiver menstruando, deve começar o tratamento com Climene® 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® contém 21 drágeas (11 brancas + 10 rosadas), dispostas em sequência 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®, 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 todos 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. Para interrupção do tratamento fale antes com seu médico.

**► Informações adicionais para populações especiais**

- Crianças e adolescentes

Climene® não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.

- Pacientes idosas

Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas. Informe seu médico se você tem 65 anos ou mais (vide item "Precauções").

- Pacientes com disfunção hepática

Climene® não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática. Climene® é contraindicado em mulheres com doença hepática grave (vide item "Contraindicações").

- Pacientes com disfunção renal

Climene® não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção renal.

- Pacientes com diabetes

Climene® não interfere no controle glicêmico. Informe seu médico se você tem diabetes (vide item "Precauções").

- Pacientes com hipertensão

Climene® não interfere no controle da pressão arterial. Informe seu médico se você tem hipertensão (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças cardiovasculares

Climene® não interfere no controle das doenças cardiovasculares. Informe seu médico se você tem doenças cardiovasculares (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças autoimunes

Climene® não interfere no controle das doenças autoimunes. Informe seu médico se você tem doenças autoimunes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças crônicas. Informe seu médico se você tem doenças crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças oncológicas

Climene® não interfere no controle das doenças oncológicas. Informe seu médico se você tem doenças oncológicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças neurológicas

Climene® não interfere no controle das doenças neurológicas. Informe seu médico se você tem doenças neurológicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças respiratórias

Climene® não interfere no controle das doenças respiratórias. Informe seu médico se você tem doenças respiratórias (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças reumáticas

Climene® não interfere no controle das doenças reumáticas. Informe seu médico se você tem doenças reumáticas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças dermatológicas

Climene® não interfere no controle das doenças dermatológicas. Informe seu médico se você tem doenças dermatológicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças oftálmicas

Climene® não interfere no controle das doenças oftálmicas. Informe seu médico se você tem doenças oftálmicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças auditivas

Climene® não interfere no controle das doenças auditivas. Informe seu médico se você tem doenças auditivas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças sensoriais

Climene® não interfere no controle das doenças sensoriais. Informe seu médico se você tem doenças sensoriais (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças metabólicas

Climene® não interfere no controle das doenças metabólicas. Informe seu médico se você tem doenças metabólicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças endócrinas

Climene® não interfere no controle das doenças endócrinas. Informe seu médico se você tem doenças endócrinas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças hematológicas

Climene® não interfere no controle das doenças hematológicas. Informe seu médico se você tem doenças hematológicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças imunológicas

Climene® não interfere no controle das doenças imunológicas. Informe seu médico se você tem doenças imunológicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças genéticas

Climene® não interfere no controle das doenças genéticas. Informe seu médico se você tem doenças genéticas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças congênitas

Climene® não interfere no controle das doenças congênitas. Informe seu médico se você tem doenças congênitas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças adquiridas

Climene® não interfere no controle das doenças adquiridas. Informe seu médico se você tem doenças adquiridas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas agudas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas latentes

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas latentes. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas latentes (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas oportunistas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas oportunistas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas oportunistas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas crônicas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas crônicas. Informe seu médico se você tem doenças infecciosas crônicas (vide item "Precauções").

- Pacientes com doenças infecciosas agudas

Climene® não interfere no controle das doenças infecciosas agudas. Informe seu



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 consequências *in vivo*, do tratamento com acetato de ciproterona, foram o aumento da incidência de lesões hepáticas focais, possivelmente pré-neoplásicas, nas quais as enzimas celulares foram alteradas em ratas e um aumento da frequência de mutação em ratas transgênicas, portadoras de um gene bacteriano como alvo para mutações.

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

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

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

## Resultados de eficácia

Uma pesquisa resume os resultados de vários estudos clínicos, amplamente avaliados, desenvolvidos com Climene® em comparação aos principais critérios da Terapia de Reposição Hormonal, controlados com placebo e em estudos comparativos. Climene® provou ser muito eficaz no alívio dos sintomas clássicos do climatério e é capaz de acabar com os fogachos e transpiração em mais de 80% das mulheres. Também foi altamente eficaz no alívio de outros sintomas do climatério como insônia, palpitações, depressão e sintomas urogenitais. Os efeitos de Climene® na prevenção da perda óssea, a longo prazo, foram demonstrados em um estudo comparativo. A densidade mineral óssea (DMO) foi estudada em 464 mulheres recentemente na pós-menopausa, sem oostoporose, randomizadas em 4 grupos: 1) Climene®, 2) apenas Vitamina D3, 3) Climene® e Vitamina D3 combinados, e 4) placebo. Após 5 anos, a densidade mineral óssea da lombar (L2-L4) permaneceu inalterada nos grupos que receberam Climene® e Climene® associado a Vitamina D3 [+0,2% (p = 0,658) e +0,9% (p = 0,117), respectivamente], comparado com uma diminuição de 4,6% no grupo que recebeu apenas Vitamina D3 e de 4,5% no grupo que recebeu placebo (p < 0,001 em ambos). A perda no colo do fêmur foi menor nos grupos que receberam Climene® (-1,4%; p = 0,005) e Climene® associado à Vitamina D3 (-1,3%; p = 0,003) que nos grupos que receberam apenas Vitamina D3 e placebo (-4,3%; p < 0,001 em ambos). Dentre aquelas 370 mulheres que completaram 5 anos de tratamento, o efeito foi mais pronunciado. Os dados sugerem que uma dose baixa de vitamina D3 como suplemento (300 e 100 UI/dia durante os cinco anos) não confere benefício adicional ao uso de Climene®.

## 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 íntacto. 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 esteroides 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;  
- alto risco de trombose venosa ou arterial;  
- hipertrigliceridemia grave;  
- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do medicamento.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer na 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® 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 “Gravidez e lactação”). Antes de iniciar a terapia, todas as condições/fatores de riscos mencionados a seguir devem ser considerados quando se determina o risco/benefício do tratamento para cada paciente. Durante o uso da TRH, a terapia deve ser descontinuada imediatamente caso ocorra qualquer uma das condições citadas no item contra-indicações, assim como nas seguintes condições:  
- enxaqueca ou cefaleias frequentes com intensidade fora do habitual que ocorram pela primeira vez ou se houver quaisquer outros sintomas que sejam possíveis sinais prodromicos de oclusão cerebrovascular;  
- recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático, que tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteroides sexuais;  
- sintomas ou suspeita de um evento trombotico.  
No caso de ocorrência ou agravamento das condições ou fatores de riscos descritos a seguir, a análise individual do risco/benefício deve ser realizada novamente, levando-se em consideração a possível necessidade de descontinuação da terapia. O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentam uma severidade maior de um fator de risco isolado. Este risco aumentado pode ser ainda maior que a simples soma do risco de cada fator. A TRH não deve ser prescrita quando a avaliação risco/benefício for desfavorável.

► **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

► **Gravidez e lactação**  
A TRH é contraindicada durante a gravidez ou lactação. Se ocorrer gravidez durante a utilização de Climene®, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. Estudos epidemiológicos abrangentes realizados com hormônios esteroides não revelaram risco aumentado de malformação congênita em crianças cujas mães fizeram uso de hormônios sexuais antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos quando hormônios sexuais foram tomados de forma inadvertida durante a fase inicial da gestação. 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.

► **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**  
Não foram observados efeitos.

## 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.

► **Alterações em exames laboratoriais:**  
O uso de esteroides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos, tais como das funções hepática, tiroideana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoprotéicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinolise.

## Reações adversas:

As reações adversas mais graves que estão associadas à utilização da terapia de reposição hormonal são 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® não foi confirmada e nem descartada são:

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

Foi determinada o termo MedDRA mais apropriado (versão 8.0) para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, a

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

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

► **Demência**  
Existe evidência limitada, observada em estudos clínicos realizados com produtos contendo estrogênios equinos 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 equinos 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 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 para a vida da paciente. Se ocorrer dor intensa no abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal, deve-se incluir tumor hepático nas considerações diagnóstico-diferenciais.

► **Outras condições**  
Não foi estabelecida uma associação geral entre o uso da TRH e o desenvolvimento de hipertensão clínica. Foram relatados pequenos aumentos na pressão arterial em usuárias de TRH; os aumentos clinicamente relevantes são raros. Entretanto, deve-se considerar a descontinuação do tratamento em casos individuais de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante a TRH. Distúrbios moderados da função hepática, incluindo hiperbilirrubinemia, 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 frequente ou persistente, recomenda-se avaliação endometrial. Fibroides uterinos (miomas) podem aumentar de tamanho sob a influência de estrogênios. Caso seja observado este aumento, o tratamento deve ser descontinuado. Se ocorrer reativação de endometriose durante a TRH, recomenda-se a descontinuação do tratamento. Se a paciente apresentar diagnóstico de prolactinoma, é necessário um acompanhamento médico rigoroso, incluindo avaliação periódica dos níveis de prolactina.

Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com história de cloasma gravidico. 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;  
- coréia menor.

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

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”).

## Posologia e modo de usar:

### Método de administração

#### Uso oral

► **Como iniciar Climene®**  
Se a paciente ainda estiver menstruando, o tratamento deve ser iniciado no 5º dia do ciclo (1º dia do sangramento menstrual = 1º dia do ciclo). Pacientes com amenorreia, períodos menstruais muito pouco frequentes ou que se encontram na pós-menopausa podem iniciar em qualquer dia do mês, desde que a existência de gravidez tenha sido excluída (vide “Gravidez e lactação”) no item “Precauções e advertências”).

► **Dose**  
A cartela de Climene® contém 21 drágeas (11 brancas + 10 rosadas), dispostas em sequência 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.

#### Informações adicionais para populações especiais:

- Crianças e adolescentes  
Climene® não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.

- Pacientes idosas  
Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas. Para mulheres com 65 anos ou mais vide item “Precauções e advertências”.

- Pacientes com disfunção hepática  
Climene® não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática. Clime® é contraindicado em mulheres com doença hepática grave (vide item “Contra-indicações”).

- Pacientes com disfunção renal  
Climene® não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção renal. Dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajuste de dose nesta população de pacientes.

#### Superdose:

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

#### Pacientes idosas:

Ver item “Precauções e advertências – Demência” e “Posologia e modo de usar”.

MS-1.7056.0059

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura  
CRF-SP nº 16532

Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.  
São Paulo - SP

Registro por:  
Bayer S.A.  
Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro  
04779-900 – São Paulo – SP  
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15  
Indústria Brasileira  
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241  
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

VE0113-CCDS15