

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Climodien 2 mg + 2 mg comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém: valerato de estradiol 2,0 mg (corresponde a 1,52 mg de estradiol) e dienogest 2,0 mg.

Excipientes com efeito conhecido:

lactose mono-hidratada 27,8 mg,

sacarose 23,7 mg,

glucose líquida 1,7 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

Comprimido rosa claro, com brilho e redondo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica hormonal de substituição (THS) para o tratamento de sintomas de deficiência de estrogénio em mulheres que se encontram na pós-menopausa há mais de 1 ano e que ainda têm útero.

A experiência é limitada no que respeita à utilização deste medicamento em mulheres com mais de 65 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Como começar Climodien

No caso de mulheres que não tenham feito THS ou que mudem de outro medicamento de THS combinado contínuo, podem iniciar a terapêutica em qualquer dia.

As mulheres que mudam de um regime de THS sequencial, devem começar o novo tratamento no dia seguinte após completarem a terapêutica anterior.

As mulheres que mudam de um regime de THS cíclico devem começar no dia seguinte ao período sem tratamento.

Um comprimido tomado diariamente. Cada blister contém comprimidos para 28 dias de tratamento.

Modo de administração

Para via oral.

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros com um pouco de líquido. O tratamento é contínuo, o que significa que se passa imediatamente para a embalagem seguinte sem fazer um intervalo. Os comprimidos devem ser tomados, de preferência, à mesma hora todos os dias. No caso de esquecimento de 1 comprimido, este deverá ser tomado o mais rapidamente possível. Se decorrerem mais de 24 horas, não é necessário tomar outro comprimido. Se forem esquecidos vários comprimidos, pode ocorrer hemorragia.

Para o início e continuação do tratamento dos sintomas pós-menopausa, deve ser utilizada a mais baixa dose efetiva, durante o menor período de tempo (ver também secção 4.4).

Informações adicionais em populações especiais

População pediátrica

Climodien não é indicado para utilização em crianças e adolescentes.

Doentes idosos

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

Doentes com compromisso hepático

Climodien não foi especificamente estudado em doentes com compromisso hepático. Climodien está contraindicado em mulheres com doenças hepáticas graves (ver secção 4.3). Em mulheres com compromisso da função hepática, é necessária uma supervisão rigorosa e em caso de deterioração dos marcadores de função hepática, deve ser interrompida a utilização de THS (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal

Climodien não foi especificamente estudado em doentes com compromisso renal.

Para uso oral.

Um comprimido tomado diariamente. Um ciclo de tratamento corresponde a 28 dias de tratamento.

O tratamento é contínuo, o que significa que se passa imediatamente para a embalagem seguinte sem fazer um intervalo.

Os comprimidos revestidos devem ser deglutidos inteiros com um pouco de líquido.

4.3 Contraindicações

- Conhecimento, ou suspeita de cancro na mama ou antecedentes do mesmo;
- Conhecimento ou suspeita de tumores malignos estrogênio-dependentes (por exemplo, cancro endometrial);
- Hemorragia genital não diagnosticada;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Tromboembolismo venoso atual ou recente (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Doença tromboembólica arterial recente ou ativa (por exemplo, angina de peito, infarto do miocárdio);
- Doença hepática aguda ou antecedentes de doença hepática desde que os testes da função hepática tenham demonstrado que esta não voltou ao normal;
- Porfiria;
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, a THS deverá ser iniciada em sintomas que afetem adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, devem ser analisados anualmente os benefícios e os riscos e a terapêutica com THS deverá apenas continuar enquanto os benefícios superarem os riscos.

A evidência relativa aos riscos associados à THS no tratamento da menopausa prematura é limitada. No entanto, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres jovens, o balanço dos benefícios e riscos para estas mulheres poderá ser mais favorável do que em mulheres mais velhas.

Exame/Consulta médica

Antes de iniciar ou de retomar a THS, deve ser feita uma história médica pessoal e familiar completa. O exame físico (incluindo exame pélvico e mama) deve ser orientado pela história médica completa e pelas contra-indicações e precauções de utilização. Ao longo do tratamento, devem fazer-se check-ups periódicos frequentes e adaptados individualmente a cada mulher.

As mulheres devem ser avisadas das alterações na mama que devem ser comunicadas ao seu médico ou enfermeiro (ver "Cancro da mama" abaixo).

Exames, incluindo ferramentas de imagem adequadas, p. ex., mamografia, devem ser feitos de acordo com as técnicas de despiste atuais, modificadas de acordo com as necessidades clínicas individuais.

Condições que requerem vigilância

Se qualquer das situações seguintes existir, tenha ocorrido previamente e/ou se tiver agravado durante uma gravidez ou durante um tratamento hormonal anterior, a doente deve ser cuidadosamente vigiada. As situações seguintes podem reaparecer ou piorar durante o tratamento com Climodien, em particular:

- leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose

- fatores de risco para doenças tromboembólicas (ver em baixo)
- fatores de risco para tumores estrogênio-dependentes, por exemplo, hereditariedade de 1º grau para cancro da mama
- hipertensão arterial
- doença hepática (por exemplo, adenoma hepático)
- diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
- colelitíase
- enxaqueca ou cefaleia grave
- lúpus eritematoso sistémico
- antecedentes de hiperplasia endometrial (ver em baixo)
- epilepsia
- asma
- otosclerose

Motivos para a suspensão imediata da terapêutica:

O tratamento deve ser imediatamente suspenso se for detetada uma contraindicação e nas seguintes situações:

- icterícia ou função hepática deficiente
- aumento acentuado da pressão arterial
- aparecimento não habitual de enxaquecas
- gravidez

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 do risco de cancro endometrial notificado entre as utilizadoras apenas de 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 12 dias por ciclo de 28 dias ou terapêutica combinada contínua de estrogénio-progestagénio em mulheres não hysterectomizadas previne o aumento do risco associado à THS apenas com estrogénios.

Durante os primeiros meses de tratamento podem ocorrer hemorragias de disrupção ou microrragias. Se as hemorragias de disrupção ou microrragias surgirem algum tempo depois do início da terapêutica, ou continuarem após a terapêutica ter sido suspensa, o motivo deve ser investigado. Esta investigação pode envolver 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 apenas com estrogénios

O ensaio WHI não revelou aumento no risco de cancro de mama em mulheres hysterectomizadas que utilizam THS apenas com estrogénios. Estudos observacionais notificaram maioritariamente um pequeno aumento no risco de diagnóstico de cancro de mama, que é menor do que nas 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.

A 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 embolismo 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 é 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/m²), 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 a 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 descontinuado. As doentes deverão ser informadas para contactar imediatamente os seus médicos caso detetem um potencial sintoma tromboembólico (por exemplo, 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 com 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.

Outras situações

Os estrogénios podem provocar retenção de líquidos pelo que as doentes com insuficiência renal ou cardíaca devem ser cuidadosamente monitorizadas. Doentes com insuficiência renal terminal devem ser cuidadosamente vigiadas, uma vez que se espera que o nível de substâncias ativas do Climodien, em circulação, seja aumentado.

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 levam ao aumento da 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 (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, proteína de ligação aos corticoides (CBG) e globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), levando ao aumento dos corticosteroides e esteróides sexuais, respetivamente. As concentrações de hormona ativa livre ou biológica permanecem inalteradas. Podem estar aumentadas outras proteínas plasmáticas (substrato renina/angiotensinogénio, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

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

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

Excipientes

Este medicamento contém sacarose, lactose mono-hidratada e glucose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Efeitos de outros medicamentos em Climodien

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

O metabolismo do estrogénio e do dienogest pode aumentar com a utilização concomitante de substâncias que induzem as enzimas de metabolização dos fármacos, especificamente, enzimas do citocromo P450, tais como os anticonvulsivantes (barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamazepina) e medicamentos anti-infecciosos (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 acelerado de estrogénio e dienogest 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 as concentrações plasmáticas de estrogénio ou dienogest ou ambos. O efeito rede destas alterações pode ser clinicamente relevante em algumas situações.

Portanto, a informação sobre a prescrição de medicação para VIH/VHC concomitante 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 dienogest ou ambos.

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)

Exames laboratoriais

A utilização de esteróides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos da função hepática, tiroideia, supra-renal e renal, níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), p.ex. globulina

transportadora de corticosteroides e fracções lipídicas/lipoproteicas, parâmetros de metabolismo de carboidratos e parâmetros de coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro dos intervalos laboratoriais normais. Para mais informações ver secção 4.4 “Outras situações”.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Climodien não está indicado durante a gravidez. Se ocorrer uma gravidez durante a medicação com Climodien, o tratamento deve ser imediatamente suspenso.

Não existem dados adequados sobre o uso de estradiol/dienogest em mulheres grávidas. Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos até o momento relevantes para a exposição fetal inadvertida a combinações de estrogénios e progestagénios não indicam efeitos teratogénicos ou fetotóxicos.

Amamentação

O Climodien não está indicado no aleitamento.

Fertilidade

Climodien não está indicado para uso em mulheres com potencial para engravidar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram observados efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas nas utilizadoras de Climodien.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentes durante os ensaios clínicos, com pelo menos seis ciclos de tratamento com Climodien, em 1834 mulheres foram hemorragia de disrupção (24%) e sensibilidade/ dor mamária (13%).

Classe de sistemas de órgãos MedDRA v.8.0	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1000, <1/100	Raras ≥1/10 000, <1/1000
Infeções e infestações	Candidíase	-	-
Doenças do sangue e do sistema linfático	-	Anemia	-
Doenças do sistema imunitário	-	Reações de hipersensibilidade	-

Doenças do metabolismo e da nutrição	Alterações no peso corporal	Lípidos sanguíneos alterados Aumento de açúcar no sangue	Apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade Humor depressivo	Insónia Nervosismo Libido alterada	Depressão
Doenças do sistema nervoso	Enxaqueca Dor de cabeça Tonturas/Fadiga	-	-
Afeções oculares	-	-	Perturbações visuais
Cardiopatias	-	-	Palpitações
Vasculopatias	Hipertensão/ hipertensão agravada	Trombose venosa Tromboflebite Hipotensão Dor nas veias Dor nas pernas	-
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal Diarreia Náuseas	Gastrite Obstipação Inchaço	Dispepsia
Afeções hepatobiliares	Aumento da transaminase glutâmica gama	-	Alterações das enzimas hepáticas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	-	Exantema Eczema Dermatite acneiforme Sudorese excessiva Perda de cabelo	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	-	Cãibras musculares	-
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Aumento da espessura endometrial Vulvovaginite Aumento mamário Afrontamentos	Doença fibrocística da mama Alterações na secreção vaginal	Aumento do tamanho de miomas uterinos Infeção fúngica
Perturbações gerais e alterações no local de administração	-	Edema da perna	-

Risco de cancro da mama

- Em mulheres que tomam terapêutica combinada de estrogénio-progestagénio há mais de 5 anos é descrito um risco aumentado até 2 vezes de ter cancro da mama diagnosticado.
- 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 apresentadas 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 da mama após 5 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

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 ²). 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.			

Estimativa do risco adicional de cancro da mama após 10 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

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 ²). 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 durante 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS durante 5 anos (IC 95%)
Apenas estrogénio CEE			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEE + MPA estrogénio + progestagénio #			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
CEE: estrogénio equino conjugado; MPA: acetato de medroxiprogesterona * Estudo WHI em mulheres sem útero, o qual 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 do 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 do cancro do endométrio variou entre 5 e 55 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 12 dias por ciclo pode prevenir este aumento de risco. No estudo Million Women, a utilização de 5 anos de THS combinada (sequencial ou contínua) 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 reportou 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 durante um período de 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 do estudo WHI:

Estudos WHI – Risco adicional de TVE durante 5 anos de utilização

Intervalo de idades (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo durante 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS (IC 95%)
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)
* Estudos 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* durante 5 anos de utilização

Intervalo de idades (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo durante 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS (IC 95%)
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)
* Não foi feita diferenciação entre o acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico.			

Outras reações adversas foram notificadas na associação de terapêuticas de estrogénio/progestogénio:

- Doença da vesícula biliar.
- Afeções cutâneas e subcutâneas: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Demência provável acima dos 65 anos de idade (ver secção 4.4).
- Em mulheres com angioedema hereditário, a utilização 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. 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

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem pode provocar náuseas e vômitos, podendo ocorrer hemorragia por privação em certas mulheres. Não existem antídotos específicos e o tratamento deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.1 Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital. Progestagénios e estrogénios, combinações fixas.
Código ATC: G03FA15

Valerato de estradiol

A substância ativa, o 17 β -estradiol sintético, é química e biologicamente idêntico ao estradiol humano endógeno. Compensa a diminuição da produção de estrogénios nas mulheres menopáusicas e alivia assim os sintomas da menopausa.

Dienogest

O dienogest é um derivado da nortestosterona, com uma afinidade in vitro para o recetor da progesterona 10 – 30 vezes menor quando comparada com outros progestagénios sintéticos. Dados in vivo em animais demonstraram uma forte atividade progestagénica. Dienogest não tem atividade androgénica, mineralocorticoide, ou glucocorticoide significativa in vivo.

Como os estrogénios promovem o crescimento do endométrio, sem oposição, aumentam o risco de hiperplasia endometrial e de cancro. A adição de progestagénios reduz bastante o risco de hiperplasia do endométrio induzida pelos estrogénios, nas mulheres não hysterectomizadas.

Informação relativa aos ensaios clínicos

- Alívio dos sintomas da menopausa alcançado durante as primeiras semanas de tratamento
- Foi verificada amenorreia em 83-86% das mulheres durante os 10-12 meses de tratamento. Hemorragia de disrupção e/ou microrragia ocorreu em 28-33% das mulheres durante os 3 primeiros meses de tratamento e em 14-17% durante os 10-12 meses de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

- Valerato de estradiol

Absorção

Após administração oral, o valerato de estradiol é completamente absorvido. A clivagem em estradiol e ácido valérico tem lugar durante a absorção pela mucosa intestinal ou durante a primeira passagem no fígado. É atingido o pico de concentrações séricas de estradiol de 31 pg/ml cerca de 6 horas após administração única de Climodien 2 mg/2 mg.

Distribuição

O estradiol está ligado não especificamente à albumina sérica e especificamente à SHBG. Apenas cerca de 1-2% de estradiol circulante está presente como esteróide livre, 40-45% está ligado a SHBG. Após uma única administração intravenosa, o volume aparente de distribuição de estradiol é cerca de 1 l/kg.

Biotransformação

A clivagem em estradiol e ácido valérico dá origem ao estradiol natural e aos seus metabolitos estrona e estriol. O ácido valérico sofre uma metabolização muito rápida. Após administração oral, cerca de 3 a 6% da dose fica diretamente biodisponível como estradiol.

Eliminação

A semi-vida do estradiol na circulação plasmática é de cerca de 90 minutos. No entanto, após administração oral a situação difere. Devido ao grande reservatório circulante de sulfatos e glucuronidos de estradiol, assim como recirculação enterohepática, a semi-vida terminal de estradiol após administração oral representa um parâmetro complexo que está dependente de todos estes processos e tem um intervalo de cerca de 13-20 horas. Os seus metabolitos são na sua maioria excretados com a urina, sendo apenas cerca de 10% excretados com as fezes.

Condições no estado estacionário

Na sequência da administração diária, os níveis séricos do medicamento aumentam cerca de 2-3 vezes atingindo as condições de estado estacionário após 4-7 dias de tratamento. As concentrações séricas basais, máximas e médias de estradiol no estado estacionário são 39 pg/ml, 105 pg/ml e 61 pg/ml, respetivamente. A farmacocinética do estradiol é influenciada pelos níveis de SHBG.

- Dienogest

Absorção

O dienogest administrado oralmente é absorvido rapidamente e quase completamente. É atingido o pico de concentrações séricas de 49 pg/ml, cerca de 1,5 h após administração única de Climodien. A biodisponibilidade é cerca de 91%. A farmacocinética do dienogest é proporcional à dose no intervalo 1-8 mg.

Distribuição

O dienogest está ligado à albumina sérica e não se liga à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) ou à globulina de ligação aos corticoides (CBG). 10% das concentrações séricas totais do medicamento estão presentes na forma de esteroides livres, 90% estão ligadas não especificamente à albumina. O volume de distribuição aparente (Vd/F) do dienogest é de 51 l em mulheres pós-menopausadas.

Biotransformação

O dienogest é quase completamente metabolizado pelas vias conhecidas de metabolismo dos esteróides (hidroxilação, conjugação), maioritariamente pelo CYP3A4. Os metabolitos farmacologicamente inativos são excretados rapidamente resultando no dienogest como a fracção maioritária no plasma, contabilizando aproximadamente 50% dos compostos derivados do dienogest circulantes. A depuração total após administração intravenosa de 3H-dienogest foi calculada em 5,1 l/h.

Eliminação

A semi-vida de eliminação terminal de dienogest é 10,5 h em mulheres pós-menopausadas após a administração de Climodien. O dienogest é excretado na forma de metabolitos que são excretados numa razão urinária-fecal 3:1 após administração oral de 0,1 mg/kg. A semi-vida de excreção dos metabolitos urinários é de 14 horas. Após administração oral, aproximadamente 86% da dose administrada é eliminada em 6 dias, a maioria deste montante é excretada nas primeiras 24 horas, sobretudo com a urina.

Condições no estado estacionário

Na sequência da administração diária, os níveis séricos do medicamento aumentam cerca de 1,3 vezes, atingindo as condições do estado estacionário após 3-4 dias de tratamento. A farmacocinética de dienogest depois da administração repetida de Climodien pode ser estimada a partir da dose unitária. As concentrações séricas basais, máximas e médias de dienogest no estado estacionário são cerca de 10 ng/ml, 63 ng/ml e 25 ng/ml, respectivamente. A farmacocinética do dienogest não é influenciada pelos níveis de SHBG.

Não está disponível informação farmacocinética sobre o Climodien em doentes com insuficiência renal ou hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados de segurança pré-clínica relevantes para o prescriptor na população-alvo que sejam adicionais aos já incluídos noutras secções do Resumo das Características do Medicamento (RCM).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

lactose monohidratada
amido de milho
amido de milho pré-gelificado
estearato de magnésio (E470b)
Povidona K 25 (E1201)

Revestimento:

sacarose
glucose líquida
carbonato de cálcio (E170)
polividona K 25 (E1201)
macrogol 35000
cera de carnaúba (E903)
dióxido de titânio (E171)
pigmento de óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/alumínio transparente contendo 28 comprimidos revestidos.
Embalagem: 28 ou 3 × 28 comprimidos revestidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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. Número da autorização de introdução no mercado

Número de registo: 3644580 – 28 comprimidos, 2 mg + 2 mg, blisters de cloreto polivinilo/alumínio

Número de registo: 3644689 – 84 comprimidos, 2 mg + 2 mg, blisters de cloreto polivinilo/alumínio

9. Data da primeira autorização/ renovação da autorização de introdução no mercado

Data da primeira autorização: 18 Julho 2001

Data da última renovação: 15 novembro 2016

10. Data da revisão do texto

01/2024