

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Climodien 2 mg + 2 mg comprimido revestido

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém: valerato de estradiol 2,0 mg e dienogest 2,0 mg.

Excipientes: Lactose 26 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 um 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

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.

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

As mulheres que mudam dum regime de terapêutica hormonal de substituição sequencial, devem começar o novo tratamento no dia seguinte após completar a terapêutica anterior.

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

Esquecimento de um comprimido: No caso de esquecimento de 1 comprimido, este deverá ser tomado o mais rápido possível. Se decorrerem mais de 24 horas não é necessário tomar outro; se vários comprimidos forem esquecidos, pode ocorrer uma hemorragia.

Para o início e continuação do tratamento dos sintomas pós-menopausa, deve ser utilizada a mais baixa dose efectiva, durante o menor período de tempo (ver também Secção 4.4-Advertências e Precauções Especiais de Utilização).

#### 4.3 Contra-indicações

- Conhecimento, ou suspeita de cancro na mama ou antecedentes do mesmo;
- Conhecimento ou suspeita de tumores malignos estrogénio-dependentes (por exemplo, cancro endometrial);
- Hemorragia genital não diagnosticada;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Tromboembolismo venoso idiopático actual ou recente (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Doença tromboembólica arterial recente ou activa (por exemplo, angina de peito, enfarte 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;
- Hipersensibilidade conhecida às substâncias activas ou a qualquer dos componentes de Climodien;
- Porfíria.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, a THS deverá ser iniciada em sintomas que afectem 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.

##### Exame/Consulta médica

Antes de iniciar ou de retomar a terapêutica hormonal de substituição, deve ser feito pelo médico um exame completo e pessoal e também o reconhecimento dos antecedentes médicos familiares. O exame físico (incluindo exame pélvico e mama) deve ser orientado pelo exame completo 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 que podem ocorrer ao nível da mama durante o tratamento, as quais devem ser comunicadas ao médico.

Exames, incluindo mamografia, devem ser feitos de acordo com as técnicas de despiste actuais, 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
- antecedentes ou presença de factores de risco tromboembólicos (ver em baixo)
- factores de risco para tumores estrogénio-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)
- asma
- epilepsia
- otosclerose

#### Motivos para a suspensão imediata da terapêutica:

O tratamento deve ser imediatamente suspenso se for detectada uma contra-indicação e nas seguintes situações:

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

#### Hiperplasia endometrial

O risco de hiperplasia e carcinoma do endométrio aumenta quando os estrogénios são administrados isoladamente durante períodos prolongados (ver secção 4.8.). A adição de um progestagénio durante pelo menos 12 dias por ciclo em mulheres não histerectomizadas reduz largamente este risco.

Durante os primeiros meses de tratamento podem ocorrer hemorragias de disrupção ou spotting. Se umas ou outras 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

Um ensaio randomizado e controlado, contra placebo, o estudo Women's Health Initiative (WHI), e estudos epidemiológicos, incluindo o Million Women Study (MWS), referiram um risco aumentado de cancro da mama em mulheres a tomarem estrogénios, associações de estrogénio-progestagénio ou tibolona como THS durante vários anos (ver secção 4.8.-Efeitos Indesejáveis).

Para todos os medicamentos THS, um risco acrescido torna-se aparente dentro de poucos anos de utilização e aumenta com a duração desta utilização, mas retorna à linha basal dentro de poucos anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento.

No MWS, o risco relativo de cancro da mama com estrogénios equinos conjugados (EEC) ou estradiol (E2) foi superior quando se adiciona um progestagénio, de modo contínuo ou sequencial, e independente do tipo de progestagénio. Não houve evidência de diferença no risco consoante a via de administração.

No estudo WHI, o medicamento, com estrogénio equino conjugado combinado contínuo e acetato de medroxiprogesterona (EEC + AMP), utilizado foi associado a cancros da mama de tamanho ligeiramente maior e com metástases nos nódulos linfáticos locais mais frequentes do que o placebo.

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

## Tromboembolismo venoso

A THS está associada ao aumento do risco de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), i.e., trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. Um ensaio randomizado controlado e os estudos epidemiológicos revelaram um aumento do risco duas a três vezes superior em utilizadoras de THS em comparação com não utilizadoras. Para as não utilizadoras estima-se que o número de casos de TEV a ocorrer num período de 5 anos é aproximadamente 3 por 1000 mulheres entre os 50-59 anos e 8 por 1000 mulheres entre os 60-69 anos. Para mulheres saudáveis que utilizam THS, está estimado que o número de casos adicionais de TEV num período de 5 anos será entre 2 e 6 (melhor estimativa = 4) por 1000 mulheres entre os 50-59 anos e entre 5 e 15 (melhor estimativa = 9) por 1000 mulheres entre os 60-69 anos. A ocorrência de um evento deste tipo é mais provável durante o primeiro ano de tratamento.

Os factores de risco reconhecidos de eventos tromboembólicos incluem: antecedentes pessoais ou familiares, obesidade grave ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) e lúpus

eritematoso sistémico (LES). No entanto, não há consenso quanto ao possível papel desempenhado pelas varizes no risco de tromboembolismo venoso.

As doentes com antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV) recorrente ou estados trombofílicos conhecidos têm um risco acrescido de TEV. A THS pode aumentar este risco. Uma história pessoal ou familiar forte de tromboembolismo ou aborto espontâneo recorrente deve ser investigada de forma a excluir a existência de predisposição trombofílica. Até ser feita uma avaliação minuciosa dos factores trombofílicos ou ser iniciado o tratamento anticoagulante, a utilização de THS nestas doentes deve ser considerada como contra-indicada. As mulheres que já se encontram a fazer um tratamento anticoagulante requerem um estudo cuidadoso da relação risco/benefício da utilização de THS.

O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado com a imobilização prolongada, traumatismo importante ou intervenção cirúrgica importante. Tal como em todos os doentes pós-operatórios, é necessário prestar a máxima atenção às medidas profilácticas para impedir o TEV após a intervenção cirúrgica. Nos casos em que se preveja que possa haver imobilização prolongada após intervenção cirúrgica electiva, em particular cirurgia abdominal ou ortopédica dos membros inferiores, é necessário considerar a suspensão da THS quatro a seis semanas antes, se possível. O tratamento não deve ser reiniciado até a mulher estar completamente móvel.

Caso ocorra TEV após início da terapêutica, o medicamento deve ser suspenso. As doentes devem ser informadas de que devem contactar imediatamente os seus médicos caso detectem potenciais sintomas tromboembólicos (por exemplo, inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispneia).

#### Doença coronária arterial (DCA)

Pelos ensaios randomizados controlados, não há evidência do benefício cardiovascular com estrogénios combinados contínuos e acetato de medroxiprogesterona (AMP). Dois ensaios clínicos alargados (WHI e HERS, i.e. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) demonstraram um possível aumento do risco de morbilidade cardiovascular no primeiro ano de utilização e nenhum benefício generalizado.

Para os outros medicamentos de THS, existem dados limitados dos ensaios randomizados controlados para verificar os efeitos na morbilidade e mortalidade cardiovascular. Deste modo, não é certo que estes efeitos se apliquem aos outros medicamentos de THS.

#### Acidente vascular cerebral (AVC)

Um ensaio clínico randomizado alargado (Estudo WHI) demonstrou, como resultado secundário, um risco aumentado de AVC isquémico em mulheres

saudáveis durante o tratamento com estrogénios conjugados combinados contínuos e AMP. Para não utilizadoras de THS, estima-se que o número de casos de AVC que podem ocorrer num período de 5 anos é aproximadamente 3 por 1000 mulheres entre os 50-59 anos e 11 por 1000 mulheres entre os 60-69 anos. Estima-se que em mulheres que utilizam estrogénios combinados e AMP por 5 anos, o número de casos adicionais será entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1) por 1000 utilizadoras entre os 50-59 anos e entre 1 e 9 (melhor estimativa = 4) por 1000 utilizadoras entre os 60-69 anos. Não é conhecido se o risco aumentado se pode aplicar aos outros medicamentos THS.

### Cancro do ovário

A utilização prolongada (pelo menos 5-10 anos) de medicamentos para THS apenas com estrogénio em mulheres histerectomizadas tem sido associada ao risco aumentado do cancro de ovário, em alguns estudos epidemiológicos. Não é conhecido se a utilização prolongada de THS combinada confere um risco diferente do associado aos medicamentos apenas com estrogénio.

### 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 activas do Climodien, em circulação, seja aumentado.

As mulheres com hipertrigliceridémia 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 thyroid binding globuline (TBG), levando a um aumento da quantidade de tiroxina 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, reflectindo 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 corticóides (CBG) e globulina de ligação às hormonas sexuais, levando ao aumento dos corticosteróides e esteróides sexuais, respectivamente. As concentrações de hormona activa livre ou biológica permanecem inalteradas. Podem estar aumentadas outras proteínas plasmáticas (substrato renina/angiotensinogénio, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

Não há evidência conclusiva de melhoria da função cognitiva. Existe alguma evidência do estudo WHI de risco aumentado de demência provável em mulheres que iniciaram a terapêutica combinada de EEC e AMP depois dos 65 anos. Desconhece-se se estes resultados se podem aplicar a mulheres em pós-menopausa mais novas ou a outros medicamentos THS.

Ter em consideração a presença de lactose nas doentes com galactosemia congénita, síndrome de absorção deficiente de glicose ou galactose ou défice de lactase.

Os comprimidos revestidos contêm sacarose. Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Se a regularização de ciclos menstruais irregulares em mulheres mais jovens não for bem sucedido, deve ser excluída a hipótese de doenças orgânicas por meio de medidas de diagnóstico adequadas.

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

##### - Interação com medicamentos

O metabolismo do estrogénio e do dienogest pode aumentar com a utilização concomitante de substâncias que induzem as enzimas metabolização dos fármacos, especificamente, enzimas do citocromo P450, tais como os anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e medicamentos anti-infecciosos (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

O ritonavir e o nelfinavir, apesar de serem conhecidos como fortes inibidores, apresentam porém propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormonas esteróides. As preparações medicinais contendo a erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem influenciar o metabolismo de estrogénio e dienogest.

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.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

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 clínicos disponíveis no caso de gravidez exposta ao dienogest. Estudos realizados em animais não revelaram toxicidade reprodutiva (ver Secção 5.3-Dados de segurança pré-clínica). Até à data, os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos não revelaram efeitos teratogénicos e fetotóxicos quando da exposição fetal inadvertida a combinações de estrogénios e progestagénios.

O Climodien não está indicado no aleitamento.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram detectados efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos secundários graves associados à utilização da terapêutica hormonal de substituição também são referidos na secção 4.4-Advertências e precauções especiais de utilização.

As reacções 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%).

Sistemas	Reacções adversas frequentes >1/100, <1/10	Reacções adversas pouco frequentes >1/1000, <1/100	Reacções adversas raras >1/10 000, <1/1000
Sistema Nervoso	Dor de cabeça, enxaqueca, tonturas/ fadiga, ansiedade, estado depressivo	Insónia, nervosismo	Depressão, distúrbios visuais
Sistema cardiovascular	Hipertensão/ hipertensão agravada	Tromboflebite, trombose venosa, dor nas veias, dor nas pernas	Palpitações
Sistema Gastrointestinal	Náuseas, dor abdominal, diarreia, aumento da transaminase glutâmica gama	Obstipação, inchaço, gastrite	Dispepsia, alterações das enzimas hepáticas
Pele e Sistema sub-cutâneo		Transpiração excessiva, exantema, eczema, dermatite acneiforme, perda de cabelo	
Sistema Reprodutor e mama	Aumento de doença endometrial, vulvovaginite, aumento da mama	Alterações da secreção vaginal, doença fibrocística da mama	Aumento do tamanho de miomas uterino, infecção fúngica
Geral (corpo como um todo)	Afrontamentos	Reacções de hipersensibilidade	
Vários	Alterações de peso corporal, infecções da boca	Edema da perna, alterações dos lípidos sanguíneos, aumento	Aumento do apetite



		do açúcar no sangue, alterações da libido, paralisia dos músculos, anemia	
--	--	--	--

## Cancro da mama

De acordo com a evidência de um grande número de estudos epidemiológicos e um ensaio randomizado controlado, contra placebo, o Women's Health Initiative (WHI), o risco geral de cancro da mama aumenta com o aumento da duração da utilização de THS em utilizadoras actuais ou recentes de THS.

Para THS só com estrogénio, o risco relativo (RR) estimado por reanálise dos dados originais de 51 estudos epidemiológicos (nos quais mais de 80% da THS utilizada era THS só com estrogénio) e do estudo epidemiológico Million Women Study (MWS) é similar a 1,35 (95% IC 1,21-1,49) e 1,30 (95% IC 1,21-1,40), respectivamente.

Para THS combinada de estrogénio e progestagénio, vários estudos epidemiológicos reportaram um risco geral aumentado de cancro da mama relativamente ao tratamento só com estrogénio.

O MWS demonstra que, quando comparado com utilizadoras recentes, a utilização de diferentes THS combinadas estrogénio-progestagénio está associada a um risco aumentado de cancro da mama (RR=2,00, 95%IC:1,88-2,12) relativamente à utilização apenas de estrogénio (RR=1,30, 95%IC:1,21-1,40) ou utilização de tibolona (RR=1,45, 95%IC:1,25-1,68).

O ensaio WHI demonstrou um risco estimado de 1,24 (95%IC 1,01-1,54) após 5,6 anos de utilização de THS combinada estrogénio-progestagénio (EEC + AMP) em todas as utilizadoras, comparando com placebo.

Os riscos absolutos calculados pelo MWS e o ensaio WHI são apresentados em baixo:

O MWS estimou, a partir da incidência média conhecida de cancro da mama nos países desenvolvidos, que:

- Para mulheres não utilizadoras de THS, estima-se o diagnóstico de cancro da mama entre os 50 e os 64 anos em cerca de 32 em cada 1000 mulheres.
- Para 1000 utilizadoras actuais ou recentes de THS, o número de casos adicionais durante o correspondente período de tratamento será:

> Para utilizadoras de terapêutica de substituição apenas com estrogénio

- Entre 0 e 3 (melhor estimativa=1,5) para 5 anos de utilização
- Entre 3 e 7 (melhor estimativa=5) para 10 anos de utilização

> Para utilizadoras de terapêutica combinada estrogénio-progestagénio

- Entre 5 e 7 (melhor estimativa=6) para 5 anos de utilização
- Entre 18 e 20 (melhor estimativa=19) para 10 anos de utilização

O ensaio WHI demonstrou que após 5,6 anos de seguimento de mulheres entre os 50 e 79 anos, um número adicional de 8 casos de cancro da mama invasivo dever-se-á à THS combinada estrogénio-progestagénio (EEC + AMP) por 10 000 mulheres ano.

De acordo com os cálculos dos dados do ensaio, estima-se que:

- Por 1000 mulheres do grupo placebo, serão diagnosticados em 5 anos cerca de 16 casos de cancro da mama invasivo
- Por 1000 mulheres do grupo THS combinada estrogénio-progestagénio (EEC+AMP), o número de casos adicionais será entre 0 e 9 (melhor estimativa=4) para 5 anos de utilização.

O número de casos adicionais de cancro da mama em mulheres que utilizam THS é muito semelhante ao número em mulheres que iniciaram THS, independentemente da idade de início da utilização (nas idades entre 45-65 anos) (ver secção 4.4.Avertências e precauções especiais de utilização).

#### Cancro do endométrio

Em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia endometrial ou cancro do endométrio aumenta com o aumento da duração de utilização de estrogénios simples. De acordo com os dados de estudos epidemiológicos, a melhor estimativa do risco é o diagnóstico de cancro do endométrio em cerca de 5 em cada 1000 mulheres entre os 50 e os 65 anos, para não utilizadoras de THS. Dependendo da duração do tratamento e da dose em estrogénio, o aumento do risco de cancro do endométrio relatado entre utilizadoras de THS só com estrogénio varia de 2 a 12 vezes maior quando comparado com não utilizadoras. A adição de um progestagénio à terapia com estrogénios reduz largamente o risco acrescido.

Efeitos adversos referidos durante a administração de combinações de estrogénio-progestogénio (efeitos por classe):

- Neoplasmas estrogénio-dependentes benignos e malignos, por exemplo cancro do endométrio;
- Tromboembolismo venoso, isto é, trombose venosa profunda dos membros inferiores ou pélvica e embolismo pulmonar, é mais frequente entre as mulheres

que fazem THS do que entre as não utilizadoras. Para mais informações, ver secções 4.3. Contra-indicações e 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização.

- Enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral;
- Doença da vesícula biliar;
- Doenças da pele e subcutâneas: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular;
- Demência provável (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

#### 4.9 Sobredosagem

Estudos de toxicidade aguda indicaram que, mesmo no caso de ingestão inadvertida de um múltiplo da dose terapêutica, não é de prever um risco de toxicidade aguda. Uma sobredosagem pode provocar náuseas e vômitos, podendo ocorrer hemorragia por privação em certas mulheres. Não existe antídoto específico.

### 5. PROPRIEDADES 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: G03FA15

Valerato de estradiol: A substância activa, o 17 $\beta$ -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 receptor da progesterona 10 – 30 vezes menor quando comparada com outros progestagénios sintéticos. Dados in vivo em animais demonstraram uma forte actividade progestagénica. Dienogest não tem actividade androgénica, mineralocorticoide, ou glucocorticoide in vivo significativa.

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 histerectomizadas.

Informação relativa aos ensaios clínicos

- Alívio dos sintomas de deficiência de estrogénio e alterações dos padrões de hemorragia
- 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 spotting 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

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.

Isto 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 directamente biodisponível como estradiol.

Após administração de 2 mg de valerato de estradiol, atingem-se níveis plasmáticos elevados em 30 a 60 minutos. A concentração sérica atinge o máximo ao fim de 2 - 10 horas, na razão 4:1 de estrona-estradiol.

A semi-vida do estradiol na circulação plasmática é de cerca de 90 minutos. Os seus metabolitos são na sua maioria excretados com a urina, sendo apenas cerca de 10% excretados com as fezes.

Após a administração repetida uma vez por dia de Climodien, as concentrações médias em estado estacionário de estradiol são cerca de 61 pg/ml e  $C_{max}$  105 pg/ml e o nível basal é de 51 pg/ml.

### - Dienogest

O dienogest é absorvido rápida e quase totalmente, com uma biodisponibilidade absoluta superior a 90%.

As concentrações plasmáticas máximas após administração oral são atingidas ao fim de cerca de 1 - 2 horas.

Depois de repetir a administração diária de Climodien a média das concentrações de dienogest no estado de equilíbrio é de cerca 26 ng/ml,  $C_{max}$  é de 66 ng/ml e o nível basal é de 11 ng/ml.

O dienogest está aproximadamente 90% ligado às proteínas. Não se liga às proteínas de transporte específicas como a SHBG e a CBG.

A semi-vida plasmática do dienogest situa-se entre 6,5 e 12 horas. Assim, o dienogest acumula-se muito ligeiramente ao fim de 3 ciclos de tratamento (factor de acumulação baseado na AUC (área sob a curva)(0-24h)=1,3). A depuração

total (Cl/F) do dienogest após administração oral do Climodien em mulheres pós-menopáusicas é de cerca de 3,2 l/h.

Aproximadamente 86% da dose administrada é eliminada nos 6 dias seguintes à ingestão, e aproximadamente 60% dentro de 24 horas.

A farmacocinética do dienogest é dose-proporcional dentro de uma escala de dosagem de 1 a 8 mg. Após administração repetida de uma vez por dia de Climodien, o estado estacionário de dienogest é atingido com a 3ª administração com concentrações médias de 26 ng/ml. A farmacocinética de dienogest depois da administração repetida de Climodien pode ser estimada a partir da dose unitária.

O dienogest é metabolizado predominantemente por hidroxilação e conjugação, com a formação de metabolitos amplamente inactivos sob ponto de vista endocrinológico. Estes metabolitos são muito rapidamente eliminados do plasma pelo que, no plasma humano, não se observa qualquer metabolito importante para além do dienogest inalterado.

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estradiol: O perfil de toxicidade do estradiol é bem conhecido. Não há dados pré-clínicos de relevância para o prescritor que sejam adicionais àqueles já incluídos noutras secções do RCM.

Dienogest: Dados pré-clínicos não revelam perigo especial para o ser humano, baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, de toxicidade de dose única, de toxicidade de dose repetida, de genotoxicidade, de toxicidade a nível de reprodução e de potencial carcinogénico.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

lactose monohidratada

amido de batata

gelatina

estearato de magnésio

talco

Cobertura:

sacarose

glucose líquida

carbonato de cálcio  
polividona K 25macrogol 35000  
cera de carnaúba  
dióxido de titânio (E171)  
pigmento de óxido de ferro vermelho (E172)

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

2 anos

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C. Guardar na embalagem de origem.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister (PVC/alumínio) contendo 28 comprimidos revestidos.  
Embalagem com 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, S.A.  
Rua Quinta do Pinheiro, 5  
2794-003 Carnaxide

## 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: 25 Maio 2006

APROVADO EM  
13-03-2007  
INFARMED

10. Data da revisão do texto