

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Climen comprimidos recubiertos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto blanco contiene: 2,0 mg de valerato de estradiol.

Excipientes con efecto conocido: 46,250 mg de lactosa monohidrato, 33,980 mg de sacarosa y 26,200 mg de almidón de maíz por comprimido.

Cada comprimido recubierto rosa contiene 2,0 mg de valerato de estradiol y 1,0 mg de acetato de ciproterona.

Excipientes con efecto conocido: 45,250 mg de lactosa monohidrato, 33,551 mg de sacarosa y 26,200 mg de almidón de maíz por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido. Comprimidos recubiertos de color blanco.

Comprimido. Comprimidos recubiertos de color rosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) en trastornos climatéricos, síntomas por déficit debidos a la menopausia natural o provocada quirúrgicamente en mujeres con útero intacto.

Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis.

4.2 Posología y forma de administración

Forma de administración

Vía oral.

Cómo empezar a tomar Climén

Si la paciente presenta aún ciclos menstruales, el tratamiento debe comenzar en el quinto día del ciclo (primer día de la hemorragia menstrual = primer día del ciclo).

Las pacientes con amenorrea o periodos muy infrecuentes o postmenopáusicas pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento, una vez que se haya excluido previamente un embarazo (ver sección 4.6).

Posología

Se toma un comprimido de color blanco una vez al día durante los primeros 11 días, seguido de un comprimido de color rosa una vez al día durante 10 días. Después de estos 21 días de tratamiento habrá un intervalo de 7 días libre de toma de comprimidos.

Administración

Cada envase permite el tratamiento para 21 días. Transcurrido el intervalo de 7 días sin medicación se deberá empezar un nuevo envase de Climen, el mismo día de la semana en que comenzó con el anterior.

Los comprimidos deben tomarse sin masticar, con algo de líquido.

Los comprimidos se deben tomar preferiblemente a la misma hora cada día.

Olvido de comprimidos

En caso de olvido de un comprimido, éste debe tomarse tan pronto como sea posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si la paciente ha olvidado tomar varios comprimidos, puede producirse una hemorragia.

Durante el intervalo de 7 días libre de la toma de comprimidos habitualmente aparece una hemorragia, a los pocos días de haber dejado de tomar el último comprimido.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

No se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas, a no ser que exista un diagnóstico previo de endometriosis.

Información adicional en poblaciones especiales

Población pediátrica

Climen no está indicado para uso en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

No existen datos que sugieran una necesidad de ajuste de la posología en pacientes de edad avanzada. En mujeres de 65 años o más, ver sección 4.4.

Pacientes con insuficiencia hepática

Climen no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Climen está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Climen no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren una necesidad de ajuste de la posología en esta población de pacientes.

4.3 Contraindicaciones

La terapia hormonal sustitutiva (THS), no deberá empezarse en presencia de cualquiera de las situaciones siguientes. Se deberá suspender inmediatamente la administración del producto si cualquiera de ellas aparecen durante la THS.

- Embarazo y lactancia.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo.
- Lesiones premalignas conocidas o sospechadas si están influidas por esteroides sexuales o tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p. ej: cáncer de endometrio).
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Enfermedad hepática grave.
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Tromboembolismo venoso (TEV) idiopático o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Riesgo elevado de trombosis arterial o venosa.
- Alteración trombofílica conocida.
- Hipertrigliceridemia grave.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Climen no puede utilizarse como anticonceptivo.

Para evitar un embarazo se emplearán cuando sea necesario, medidas anticonceptivas mediante la utilización de métodos no hormonales (con la excepción de los métodos del ritmo y de la temperatura). Si hubiera indicios para sospechar la presencia de un embarazo, se debe interrumpir la toma de comprimidos hasta que haya sido comprobada (ver sección 4.6).

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de

realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

Antes de iniciar o de reinstaurar el tratamiento hormonal de sustitución (THS), debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debe de tener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de uso de la THS.

Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuales son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo la mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. La exploración de los órganos pélvicos debe incluir una citología cervical de rutina, la exploración del abdomen, las mamas y la presión arterial.

Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta.

Las mujeres histerectomizadas que requieren terapia hormonal postmenopáusica deberán recibir tratamiento sustitutivo con estrógenos solos a no ser que exista un diagnóstico de endometriosis.

Las condiciones que seguidamente se enumeran pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Climen:

Si aparece cualquiera de estas situaciones o ha ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente.

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis.
- Antecedentes o factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación).
- Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, p. ej., cáncer de mama en familiares de primer grado.
- Hipertensión arterial.
- Trastornos hepáticos (p. ej., adenoma hepático).
- Trastornos renales.
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular.
- Colelitiasis.
- Migraña o cefalea (grave).
- Lupus eritematoso sistémico (LES).
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación).
- Epilepsia.
- Esclerosis múltiple.
- Asma.
- Otosclerosis.

- Prurito.
- Corea menor.
- Porfiria.

Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante el tratamiento con THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento.

Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento si aparece cualquiera de las siguientes situaciones: ictericia o deterioro de la función hepática, aumento significativo de la presión arterial, dolor de cabeza de tipo migrañoso y embarazo, o en caso de que aparezca cualquiera de las condiciones descritas en la sección 4.3.

Se debe tomar en cuenta que el riesgo de trombosis puede aumentar de forma sinérgica en mujeres que presentan una combinación de factores de riesgo o un factor de riesgo individual de mayor gravedad. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulativo de los factores. No se debe prescribir THS en caso de una valoración negativa de los beneficios y riesgos.

- Tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Un ensayo controlado randomizado y estudios epidemiológicos han encontrado un riesgo de TEV de 2 a 3 veces mayor en las pacientes tratadas que en las no tratadas. Para mujeres no tratadas, se estima que el número de casos de TEV que aparecen en un periodo de 5 años es de unas 3 por cada 1000 mujeres de 50-59 años y de 8 por cada 1000 mujeres de 60-69 años. Se estima que en mujeres sanas que utilizan THS durante 5 años, el número adicional de casos de TEV en un periodo de 5 años será de 2 a 6 (mejor estimación = 4) de cada 1000 mujeres de 50-59 años y de 5 a 15 (mejor estimación = 9) de cada 1000 mujeres de 60-69 años.

La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS (ver sección 4.8).

Deberá evaluarse cuidadosamente en consulta con la paciente el balance riesgo/beneficio de la THS cuando esté presente algún factor de riesgo de aparición de TEV que no constituya una contraindicación.

Entre los factores de riesgo de TEV caben mencionar antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal $> 30\text{Kg/m}^2$) y lupus eritematoso sistémico (LES). El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

Las pacientes con antecedentes de TEV o estados trombofílicos conocidos tienen más riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Con el fin de descartar una posible predisposición trombofílica se deberá estudiar la existencia de antecedentes personales o familiares de tromboembolismo o aborto espontáneo recurrentes. En estas pacientes el uso de THS ha de considerarse contraindicado hasta que se haya realizado una evaluación a fondo de los factores trombofílicos o se haya iniciado el tratamiento anticoagulante. Las mujeres que ya estén siendo tratadas con anticoagulantes requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento.

El riesgo de TEV puede incrementarse temporalmente con una inmovilización prolongada, y tras un traumatismo importante o cirugía mayor. Tras una intervención quirúrgica, y al igual que a todas las pacientes en el postoperatorio, se prestará especial atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV. Es conveniente la interrupción temporal del tratamiento de 4 a 6 semanas antes de intervenciones quirúrgicas tras las que se prevea una inmovilización prolongada, como puede ser la cirugía electiva, particularmente cirugía abdominal y la cirugía ortopédica de miembros inferiores. El tratamiento no debe reinstaurarse hasta que la mujer tenga de nuevo movilidad completa.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Las mujeres deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

- Tromboembolismo arterial

Dos amplios ensayos clínicos con un tratamiento continuo combinado de estrógenos conjugados (estrógenos equinos conjugados: EEC) y acetato de medroxiprogesterona (MPA) mostraron un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria en el primer año de uso y ningún beneficio a partir de entonces. Un amplio ensayo clínico con EEC solos mostró una reducción potencial de la tasa de enfermedad coronaria en mujeres de 50-59 años y ningún beneficio general en la población total del estudio. Como resultado secundario, en dos ensayos clínicos amplios con EEC solos o en combinación con MPA se observó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular de un 30-40%. Se desconoce si estos hallazgos se pueden extender también a otros compuestos de THS o a vías de administración no orales.

- Enfermedad cardiovascular

No deberá utilizarse la THS para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Los datos de ensayos clínicos controlados randomizados no muestran beneficio cardiovascular con el tratamiento continuo combinado con estrógenos conjugados y MPA. Dos ensayos clínicos a gran escala (WHI: Women's Health Initiative y HERS: Heart and Estrogen/progestin replacement Study) han demostrado un posible aumento de riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio global.

En un gran ensayo clínico randomizado (ensayo WHI) se halló, como resultado secundario, un aumento del riesgo de accidente vascular cerebral en mujeres sanas durante el tratamiento continuo combinado con estrógenos conjugados y MPA. En mujeres que no utilizan THS, se estima que el número de casos de accidente vascular cerebral que aparecen en un periodo de 5 años es de unos 3 por cada 1000 mujeres de 50-59 años y de 11 por cada 1000 mujeres de 60-69 años. Se estima que para mujeres que utilizan estrógenos conjugados y MPA durante 5 años, el número de casos adicionales será de 0 a 3 (mejor estimación = 1) por cada 1000 mujeres tratadas de 50-59 años y de 1 a 9 (mejor estimación = 4) por cada 1000 mujeres tratadas de 60-69 años.

Para otros productos de THS existen solamente datos limitados procedentes de ensayos controlados randomizados que evalúen el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular o de accidente vascular cerebral asociado a THS. Por lo tanto, no existen datos para avalar la conclusión que la frecuencia de acontecimientos cardiovasculares o de accidentes vasculares cerebrales pueda ser diferente con Climen.

- Patología de la vesícula biliar

Se sabe que los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres presentan una predisposición para padecer litiasis biliar durante el tratamiento con estrógenos.

- Demencia

Existe evidencia limitada, proveniente de ensayos clínicos con preparados que contienen estrógenos conjugados, que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia en mujeres de 65 años o más que comienzan el tratamiento. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal y como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos pueden extenderse a otros productos de THS.

Tumores

- Cáncer de mama

El ensayo clínico controlado WHI, el Million Women Study (MWS) y otros estudios epidemiológicos han revelado un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que están tomando estrógenos, estrógenos combinados con progestágenos o tibolona como THS durante varios años (ver sección 4.8). Para todos los productos de THS, el incremento del riesgo comienza a ser aparente en los primeros años de uso y aumenta con la duración del tratamiento, retornando a los valores basales a lo largo de aproximadamente 5 años después de suspender el mismo.

En el MWS el riesgo de cáncer de mama con estrógenos equinos conjugados o estradiol resultó mayor cuando se combinaron con un progestágeno, ya sea de forma continua o secuencial, siendo esto independiente del tipo de progestágeno. Los datos no indicaron un riesgo diferente entre distintas vías de administración.

En el estudio WHI, la administración en forma continua de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona se asoció con tumores de mama de tamaño ligeramente mayor y también con una mayor frecuencia de metástasis en nódulos linfáticos comparado con el placebo.

Estudios clínicos y observacionales han mostrado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que toman THS durante varios años. Este hallazgo puede ser debido a un diagnóstico temprano, a efectos que promuevan el crecimiento de tumores preexistentes o a una combinación de ambos factores.

La estimación del riesgo relativo global de diagnósticos de cáncer de mama realizada en más de 50 estudios epidemiológicos osciló en la mayoría de los estudios entre 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor, o posiblemente neutral, con los productos que contienen sólo estrógenos.

Dos amplios estudios randomizados con estrógenos conjugados solos o combinados continuamente con MPA, mostraron estimaciones del riesgo de 0,77 (IC 95%: 0,59-1,01) o 1,24 (IC 95%: 1,01-1,54) tras aproximadamente 6 años de uso de THS. Se desconoce si este aumento de riesgo también es extensible a otros productos de THS.

Se han observado aumentos similares en el diagnóstico de cáncer de mama, por ejemplo, en caso de retraso de la menopausia natural, ingesta de alcohol o adiposidad.

El exceso de riesgo desaparece en pocos años tras suspender el tratamiento con THS.

La THS, especialmente la combinación estrógeno+progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección de cáncer de mama.

- Cáncer de endometrio

El riesgo de hiperplasia y de cáncer de endometrio se incrementa en mujeres que reciben estrógenos solos durante periodos prolongados. La adición de un progestágeno durante al menos 12 días por ciclo en mujeres no histerectomizadas, reduce de manera importante este riesgo, (ver sección 4.8).

Durante los primeros meses de tratamiento suelen producirse hemorragias y sangrados irregulares. Si estas hemorragias aparecen después de algún tiempo de haber iniciado el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, deberá investigarse la etiología de la hemorragia, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

- Cáncer de ovario

El tratamiento a largo plazo con THS (al menos de 5 a 10 años) con productos que contienen estrógeno sólo, en mujeres histerectomizadas se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. No está claro si el uso a largo plazo de THS combinada supone un riesgo diferente al de los productos que sólo contienen estrógeno.

- Tumor hepático

Se han observado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos e incluso más raramente tumores hepáticos malignos, después del uso de sustancias hormonales como las contenidas en los preparados para THS. En casos aislados, estos tumores produjeron hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. Se debe considerar la existencia de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial si aparece dolor severo en el abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

- Otras enfermedades

En general, no se ha establecido una relación entre la THS y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Se han notificado pequeños incrementos de la presión arterial en mujeres tratadas con THS, los aumentos clínicamente relevantes son raros. Sin embargo, si se desarrollase en pacientes individuales una hipertensión clínicamente significativa y mantenida durante el tratamiento con THS se deberá considerar la suspensión de la misma.

Los trastornos leves de la función hepática incluyendo las hiperbilirrubinemias tales como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser vigilados estrechamente y la función hepática debe ser comprobada periódicamente. En caso de alteración de los marcadores de función hepática se debe suspender la THS.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados necesitan una vigilancia especial. En estas mujeres, la THS se puede asociar a un aumento mayor de los niveles de triglicéridos, dando lugar a un riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque los datos recogidos hasta la actualidad sugieren que los estrógenos no alteran el metabolismo de los carbohidratos, las mujeres diabéticas deberán ser controladas durante el inicio del tratamiento hasta que no se disponga de más información.

Algunas pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables debidas a la estimulación estrogénica bajo el tratamiento con THS tales como hemorragias uterinas anormales. La

aparición de hemorragias uterinas anormales frecuentes o persistentes durante el tratamiento es una indicación para un estudio del endometrio.

Si no se consigue tratar los ciclos menstruales irregulares, se tienen que descartar enfermedades orgánicas mediante medidas diagnósticas adecuadas.

Los miomas uterinos pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observa, el tratamiento debe suspenderse.

La reactivación de una endometriosis puede producirse durante el tratamiento. Si esto ocurriera se recomienda la suspensión del mismo.

Es necesaria una supervisión médica estrecha (incluyendo la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente sufre de prolactinoma.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a padecer cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras estén en tratamiento con THS.

La THS no debe utilizarse para mejorar la función cognitiva o prevenir el deterioro cognitivo, ya que no se ha demostrado eficacia en esta indicación. Existen datos del ensayo WHI que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona después de los 65 años. Se desconoce si estos hallazgos son aplicables a mujeres postmenopáusicas más jóvenes o a otros productos utilizados como THS.

Los estrógenos aumentan la unión de globulina tiroidea (TBG), dando lugar a niveles aumentados de hormona tiroidea circulante, como refleja la PBI (yodo ligado a proteína), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La recaptación de T3 está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Las concentraciones séricas de otras proteínas de unión pueden también verse modificadas, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG), la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que dará lugar a una elevación de los niveles de corticosteroides y esteroides séricos respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina, pueden verse también incrementadas.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema.

Deberá advertirse a las mujeres que Climen no es un anticonceptivo, ni restablecerá la fertilidad.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La anticoncepción hormonal debe ser suspendida cuando comience la THS y la paciente debe ser aconsejada que tome precauciones anticonceptivas no hormonales, si es necesario.

- Interacciones con otros fármacos

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen los enzimas metabolizadores de fármacos, específicamente los enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, primidona, topiramato, felbamato), meprobamato, fenilbutazona y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz, griseofulvina).

Se deberá tener precaución si la mujer está tomando inhibidores de la proteasa (p.ej. ritonavir y nelfinavir), que son inhibidores potentes de los enzimas del citocromo P450, pero por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante con hormonas esteroides.

Preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) también pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos. Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede traducirse en una reducción de sus efectos y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

En raras ocasiones se han observado niveles disminuidos de estradiol bajo el uso simultáneo de ciertos antibióticos (ej: penicilinas y tetraciclina).

Las sustancias que sufren una conjugación sustancial (p. ej: paracetamol) puede aumentar la biodisponibilidad del estradiol por inhibición competitiva del sistema de conjugación durante la absorción.

En casos concretos pueden variar los requerimientos de los antidiabéticos orales o la insulina debido a los efectos sobre la tolerancia a la glucosa.

La administración simultánea de Climen y ciclosporina puede aumentar las tasas circulantes de esta última, de creatinina y transaminasas, por un mecanismo de disminución de la eliminación hepática de la ciclosporina.

- Interacción con el alcohol

La ingesta aguda de alcohol durante el uso de la THS puede conducir a elevaciones de las concentraciones circulantes de estradiol.

- Interacción con las pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede influir sobre los parámetros bioquímicos de p. ej: las funciones hepática, tiroidea, adrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) tales como la globulina de unión a corticoides (CBG) y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No está indicado el uso de la THS durante el embarazo o la lactancia.

Embarazo

Climen, no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Climen, éste debe de interrumpirse inmediatamente.

Los datos clínicos disponibles en un número amplio de exposiciones durante el embarazo, no indican la aparición de efectos adversos del acetato de ciproterona en el feto. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a estrógenos no mostraron efectos teratógenos o fetotóxicos.

Lactancia

Pequeñas cantidades de hormonas sexuales pueden ser excretadas en la leche humana.

Climen no está indicado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más graves asociadas al uso de la terapia hormonal sustitutiva se mencionan en la sección 4.4.

Otras reacciones adversas comunicadas en usuarias de terapia hormonal sustitutiva (datos de la farmacovigilancia postcomercialización), pero para las que ni se ha confirmado ni se ha descartado una relación causal con Climen son:

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso, Disminución de peso		
Trastornos psiquiátricos		Humor depresivo	Ansiedad, Aumento de la libido, Disminución de la libido

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Migraña
Trastornos oculares		Alteraciones visuales	Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Dispepsia	Hinchazón, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, Prurito	Eritema nodoso, Urticaria	Hirsutismo, Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Calambres musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado uterino / vaginal incluyendo spotting (irregularidades del sangrado que habitualmente remiten a lo largo del tratamiento continuado)	Dolor mamario, Tensión mamaria	Dismenorrea, Secreción vaginal, Síndrome parecido al premenstrual, Aumento de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema	Fatiga

Se utiliza el término MedDRA (versión 8.0) más adecuado para describir una determinada reacción. No se incluyen los sinónimos o trastornos relacionados, aunque también deberían ser tenidos en cuenta.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema (ver sección 4.4).

Cáncer de mama

De acuerdo con los datos procedentes de un número elevado de estudios epidemiológicos y un ensayo clínico randomizado controlado frente a placebo, el WHI, el riesgo global de cáncer de mama aumenta con la duración del tratamiento en usuarias actuales o recientes de THS.

Para los productos que solo contienen estrógenos, la estimación del riesgo relativo (RR) procedente del reanálisis de los datos de 51 estudios epidemiológicos (en los cuales más del 80% del uso de la THS fue con productos que contienen únicamente estrógenos) fue de 1.35 (IC 95%: 1.21-1.49), estimación similar a la obtenida en el estudio epidemiológico MWS: 1.30 (IC 95%: 1.21-1.40).

Para productos que contienen estrógenos y progestágenos en combinación, la información procedente de diversos estudios epidemiológicos indica un riesgo global mayor de cáncer de mama que el observado para productos solo con estrógenos.

Los datos procedentes del MWS indican que, comparado con las mujeres que nunca han utilizado la THS, el uso de la combinación estrógeno+progestágeno se asocia un riesgo mayor de cáncer de mama (RR=2,00 IC 95%: 1.88-2.12) que el uso de estrógenos en monoterapia (RR=1.30, IC 95%: 1.21-1.40) o de tibolona (RR=1.45 IC 95%:1.25-1.68).

Los datos procedentes del ensayo WHI proporcionan un riesgo de cáncer de mama de 1.24 (IC 95%: 1.01-1.54) después de 5.6 años de uso de THS combinada de estrógenos y progestágenos (estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona) en comparación con el grupo de mujeres que recibió placebo.

El riesgo absoluto calculado a partir de los datos del MWS y del estudio WHI se presenta a continuación:

El MWS ha estimado a partir de la incidencia media conocida de cáncer de mama en países desarrollados lo siguiente:

Para mujeres que no usan la THS, se espera que aproximadamente a 32 de cada 1000 se les diagnostique un cáncer de mama entre los 50 y 64 años de edad.

Por cada 1000 usuarias actuales o recientes de THS, el número de casos adicionales durante este periodo serían los siguientes:

Usuaris de productos de THS con estrógenos solos:

Entre 0 y 3 (mejor estimación 1.5) tras 5 años de uso

Entre 3 y 7 (mejor estimación 5) tras 10 años de uso

Usuaris de productos de THS con estrógenos y progestágenos en combinación:

Entre 5 y 7 (mejor estimación 6) tras 5 años de uso

Entre 18 y 20 (mejor estimación 19) tras 10 años de uso

En el ensayo WHI se ha estimado que, después de 5.6 años de seguimiento de mujeres de edad comprendida entre 50 y 79 años expuestas a la THS combinada de estrógenos y progestágenos (estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona), 8 casos adicionales de cáncer de mama invasivo por 10.000 mujeres-año se deberían al tratamiento. Con los datos del ensayo se ha estimado lo siguiente:

Por cada 1000 mujeres tratadas con placebo, en 5 años se diagnosticarían aproximadamente 16 casos de cáncer de mama invasivo.

Por cada 1000 mujeres usuarias de THS combinada de estrógenos con progestágenos (estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona), el número de casos adicionales se encontraría entre 0 y 9 (mejor estimación 4) tras 5 años de uso.

El número de casos adicionales de cáncer de mama en mujeres que usan THS es similar para todas las mujeres que inician el tratamiento con THS, independientemente de la edad de comienzo del mismo (entre edades de 45-65 años) (ver sección 4.4)

Cáncer de endometrio

En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio aumenta con la duración del tratamiento con estrógenos solos. De acuerdo con los resultados de estudios epidemiológicos, la mejor estimación del riesgo para mujeres no usuarias de THS es que aproximadamente 5 de cada 1000 mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 65 años serán diagnosticadas de cáncer de endometrio. Dependiendo de la duración de tratamiento y la dosis de estrógenos, el incremento del riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos en monoterapia es de 2 a 12 veces mayor, comparado con las no usuarias. Cuando se añade un progestágeno a la THS con estrógenos solos se reduce de manera muy importante este incremento del riesgo.

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento de éstrogeno solo o combinado estrógeno/progestágeno:

- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, p.ej. cáncer de endometrio.
- Tromboembolismo venoso p. ej. trombosis venosa profunda en piernas o pelvis y tromboembolismo pulmonar, exacerbación de venas varicosas, hipertensión (ver secciones 4.3 y 4.4)
- Infarto de miocardio.
- Accidente vascular cerebral.
- Alteraciones subcutáneas y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, dermatitis de contacto, alteraciones de la pigmentación, prurito generalizado y exantema.
- Alteración de la vesícula biliar.
- Probable demencia (ver sección 4.4)

Comunicación de efectos adversos Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Los estudios de toxicidad aguda no indicaron un riesgo de reacciones adversas agudas en caso de administración inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica diaria.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiandrógenos, asociados a estrógenos; código ATC [G03HB01](#).

Climen, contiene el estrógeno valerato de estradiol, un profármaco del 17 β -estradiol natural humano. El componente acetato de ciproterona es un derivado sintético de la hidroxiprogesterona con propiedades progestogénicas, antigonadotrópicas y antiandrogénicas.

Valerato de estradiol

El principio activo, 17 β -estradiol, es idéntico química y biológicamente al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos que acontece durante la menopausia y alivia los síntomas de la menopausia. Los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea consecuencia de la menopausia o la ovariectomía.

Progestágenos: acetato de ciproterona

Los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, por lo cual aumentan la incidencia de hiperplasia de endometrio y el riesgo de carcinoma del endometrio.

De los estudios se desprende que la adición de progestágeno durante 10 o más días del ciclo de administración del estrógeno disminuye de manera importante el riesgo de hiperplasia de endometrio inducido por estrógenos, en mujeres no histerectomizadas.

Con la composición y el régimen secuencial de Climen, incluyendo un estrógeno monofase de 11 días, seguida de una fase de combinación de estrógeno-progestágeno de 10 días y un

intervalo libre de tratamiento de 7 días, se establece un ciclo menstrual en mujeres con el útero intacto, a condición de que la preparación se tome regularmente.

La ovulación no se inhibe durante el uso de Climen, y la producción endógena de hormonas apenas está afectada.

Durante el climaterio, la reducción y finalmente la pérdida de la secreción ovárica de estradiol puede resultar en una inestabilidad de la termoregulación, causando sofocos asociados a alteraciones del sueño y sudoración excesiva.

La THS alivia muchos de estos síntomas de déficit de estradiol en la mujer menopáusica.

- Prevención de osteoporosis

El déficit de estrógenos durante la menopausia se asocia con un aumento del intercambio óseo y una disminución de masa ósea. El efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea es dosis-dependiente. La protección parece que es efectiva durante el tiempo que dura el tratamiento. Después de suspender el tratamiento con THS la pérdida de masa ósea se produce a un ritmo similar al de mujeres que no han sido tratadas. No hay evidencia de que la THS restaure la masa ósea a niveles premenopáusicos.

La THS con Climen reduce la resorción ósea y retrasa o detiene la pérdida de hueso postmenopáusico. Los tratamientos a largo plazo con THS han demostrado que disminuyen el riesgo de fracturas periféricas en mujeres postmenopáusicas.

La evidencia procedente del estudio WHI y meta-análisis de ensayos clínicos muestra que el uso actual de la THS, sola o en combinación con progestágeno (administrada predominantemente a mujeres sanas) reduce el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y de otras fracturas osteoporóticas. La THS también puede prevenir fracturas en mujeres con densidad mineral ósea baja y/o osteoporosis establecida, pero la evidencia para avalar esto es limitada.

La asociación de un progestágeno a un régimen de sustitución con estrógenos durante al menos 10 días por ciclo, como en Climen, reduce el riesgo de hiperplasia endometrial y el correspondiente riesgo de adenocarcinoma en mujeres con el útero intacto. La adición de un progestágeno a un régimen de sustitución con estrógenos no ha demostrado que interfiera con la eficacia del estrógeno en sus indicaciones aprobadas.

Estudios observacionales y el ensayo WHI con combinación de EEC y MPA sugieren una reducción de la morbilidad del cáncer de colon en mujeres postmenopáusicas que toman THS. En el ensayo WHI con monoterapia EEC, no se observó una reducción del riesgo. Se desconoce si estos hallazgos también son extensibles a otros productos de THS.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- Valerato de estradiol

Absorción

El valerato de estradiol, se absorbe rápida y completamente. El éster de esteroide se desdobla en estradiol y ácido valérico durante la absorción y el primer paso hepático. Al mismo tiempo, el estradiol sufre un intenso metabolismo adicional, p. ej. hasta estrona, estriol y sulfato de estrona. Solamente sobre el 3% del estradiol llega a estar biodisponible después de la administración oral de valerato de estradiol. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución

La concentración máxima de estradiol en suero es de aproximadamente 30 pg/ml y se alcanza generalmente entre 4 – 9 horas después de la administración oral de los comprimidos. Dentro de las 24 horas después de la administración de los comprimidos, los niveles séricos de estradiol disminuyen hasta una concentración de aproximadamente 15 pg/ml.

El estradiol se une a la albúmina sérica y a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). La fracción de estradiol libre en suero es de aproximadamente el 1 – 1,5% y la fracción unida a la SHBG está en el rango del 30 – 40%.

El volumen de distribución aparente del estradiol tras la administración intravenosa única es de aproximadamente 1 l/kg.

Biotransformación

Después del desdoblamiento del éster del valerato de estradiol administrado exógenamente, el metabolismo del fármaco sigue las rutas de biotransformación del estradiol endógeno. El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado pero también extrahepáticamente p. ej. en el intestino, el riñón, el músculo esquelético y los órganos diana. Estos procesos implican la formación de estrona, estriol, catecolestrógenos y conjugados sulfatados y glucoronidos de estos compuestos, los cuales son todos claramente menos estrogénicos e incluso no estrogénicos.

Eliminación

El aclaramiento sérico total del estradiol después de una administración intravenosa única, muestra una alta variabilidad en el rango de 10 – 30 ml/min/kg. Una cierta proporción de los metabolitos del estradiol se excretan por la bilis y sufren la denominada circulación enterohepática. Finalmente los metabolitos del estradiol son excretados principalmente como sulfatos y glucoronidos en la orina.

Condiciones de estabilidad

En relación con la dosis única, se observan unos niveles séricos de estradiol aproximadamente 2 veces mayores, después de la administración múltiple. Como media, la concentración de estradiol varía entre 30 (niveles mínimos) y 60 pg/ml (niveles máximos). La estrona como metabolito menos estrogénico, alcanza aproximadamente concentraciones 8 veces mayores en suero, la estrona sulfato alcanza aproximadamente concentraciones 150 veces mayores. Tras la suspensión del tratamiento con Climen, los niveles pretratamiento de estradiol y estrona se alcanzan en 2 – 3 días.

- Acetato de ciproterona

Absorción

Tras su administración oral, el acetato de ciproterona se absorbe rápida y completamente en un amplio rango de dosis. La biodisponibilidad absoluta del acetato de ciproterona tras su administración oral es de aproximadamente el 88 % de la dosis administrada.

Distribución

Las concentraciones máximas de acetato de ciproterona en suero de aproximadamente 8 ng/ml se alcanzan después de 1 – 2 horas de la administración única de 1 mg de acetato de ciproterona. Consecuentemente, los niveles séricos del acetato de ciproterona disminuyen de un modo bifásico con unas semividas de 0,8 horas y 2,3 días.

El acetato de ciproterona se une casi exclusivamente a la albúmina sérica. Aproximadamente el 3,5 – 4% de la concentración total en suero de acetato de ciproterona no está unida a proteínas. La unión del acetato de ciproterona a proteínas plasmáticas parece ser principalmente

inespecífica ya que solamente pequeñas cantidades se unen a proteínas termolábiles como la SHBG y la CBG, indicando que los cambios en la SHBG no afectan a la farmacocinética del acetato de ciproterona.

Biotransformación

El acetato de ciproterona se metaboliza por varias rutas, que incluyen la hidroxilación y la conjugación. El principal metabolito en el suero humano es el 15 β - hidroxiderivado.

Eliminación

La tasa total de aclaramiento de acetato de ciproterona desde el suero es 3,6 ml/min/kg. Parte de la dosis es excretada sin cambios con la bilis. La mayor parte de la dosis es excretada en forma de metabolitos en una relación orina/bilis de 3:7 y una semivida de aproximadamente 1,9 días. Los metabolitos en suero son eliminados con una semivida similar de 1,7 días.

Condiciones de estabilidad

Teniendo en cuenta la larga semivida del acetato de ciproterona en suero, se puede esperar una acumulación de acetato de ciproterona en suero en un factor de 2 – 2,5 durante un ciclo de tratamiento.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

Los estudios de tolerancia sistémica tras la administración repetida de valerato de estradiol y de acetato de ciproterona no ofrecieron ninguna indicación de riesgos específicos asociados con el uso de Climen.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Los reconocidos test de primera línea de genotoxicidad dan resultados negativos cuando se realizaron con estradiol o acetato de ciproterona. Sin embargo, otras pruebas mostraron que el acetato de ciproterona fue capaz de producir aductos con ADN (y un aumento en la actividad de reparación del ADN) en células hepáticas de ratas y monos y también en hepatocitos humanos frescos aislados, mientras que no se pudieron detectar aductos en hepatocitos de perro.

Esta formación de aductos de ADN apareció en exposiciones que pueden ser esperadas que ocurran en los regímenes de dosis recomendados para el acetato de ciproterona. Las consecuencias *in vivo* del tratamiento con acetato de ciproterona fueron el aumento en la incidencia de lesiones hepáticas, probablemente preneoplásicas, focales en las que las enzimas celulares fueron alteradas en ratas hembra y un aumento en la frecuencia de mutaciones en ratas transgénicas transportadoras de un gen bacteriano como diana para la mutación.

La experiencia clínica y los ensayos epidemiológicos bien realizados hasta la fecha no apoyarían la afirmación de un incremento en la incidencia de tumores hepáticos en el hombre a las dosis recomendadas. Ni las investigaciones de la carcinogenicidad del acetato de ciproterona en roedores revelaron alguna indicación de un potencial carcinogénico específico en comparación con otros esteroides sexuales.

Si se tiene en cuenta los muchos años de experiencia clínica, las investigaciones con los dos componentes no sugieren que se espere un incremento del riesgo carcinogénico después del uso de Climen. Sin embargo debe de tenerse en mente que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

Embriotoxicidad/teratogenicidad

La administración de acetato de ciproterona durante la fase de diferenciación sensible a hormonas de los órganos genitales (después de aproximadamente 45 días de embarazo) podría conducir a signos de feminización en los fetos masculinos tras la administración de dosis altas. La observación de niños varones recién nacidos que habían sido expuestos intraútero al acetato de ciproterona no mostró ningún signo de feminización. Sin embargo el embarazo es una contraindicación para el uso de Climen.

Como no se producen concentraciones plasmáticas de estradiol no fisiológicas por la administración de 2 mg de valerato de estradiol, no se espera ningún riesgo para el feto de este componente de la preparación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Povidona 25000
Talco
Estearato de magnesio
Sacarosa
Povidona 700000
Macrogol 6000
Carbonato de calcio
Cera montana glicolada
Glicerol 85% (E-422)
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Climen comprimidos recubiertos se presenta en un envase blíster que consiste en una película transparente de cloruro de polivinilo y láminas metálicas de aluminio (lateral mate y selladas térmicamente).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg.istro: 61.576

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 27/Abril/1998

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ([AEMPS](http://www.aemps.gob.es)) <http://www.aemps.gob.es>.