



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 4384

BUENOS AIRES, 23 JUN 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008317-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER SCHERING PHARMA AG representada en la Argentina por BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto denominado CLIMENE / VALERATO DE ESTRADIOL - CIPROTERONA ACETATO, forma farmacéutica y concentración: grageas; VALERATO DE ESTRADIOL 2.00mg / VALERATO DE ESTRADIOL 2.00mg - ACETATO DE CIPROTERONA 1.00mg, CERTIFICADO N° 40.912.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 157 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4384

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de proyectos de rótulos de fojas 49, 62, 75 y prospectos de fojas 37 a 48, 50 a 61, 63 a 74 para la Especialidad Medicinal denominada CLIMENE / VALERATO DE ESTRADIOL - CIPROTERONA ACETATO, forma farmacéutica y concentración: grageas; VALERATO DE ESTRADIOL 2.00mg / VALERATO DE ESTRADIOL 2.00mg - ACETATO DE CIPROTERONA 1.00mg, propiedad de la firma BAYER SCHERING PHARMA AG representada en la Argentina por BAYER S.A. anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 40.912 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

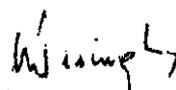
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-008317-11-1

DISPOSICION Nº

m.b.

4384


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

 83

62

4384

PROYECTO DE RÓTULO

**CLIMENE®
VALERATO DE ESTRADIOL / ACETATO DE CIPROTERONA
GRAGEAS**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

COMPOSICIÓN

Cada gragea blanca contiene:

Valerato de estradiol 2,00 mg

Excipientes: lactosa, almidón de maíz, polivinilpirrolidona 25000, talco, estearato de magnesio, azúcar, polivinilpirrolidona 700.000, polietilenglicol 6000, carbonato de calcio, cera E c.s.p.

Cada gragea rosada contiene:

Valerato de estradiol 2,00 mg

Acetato de ciproterona 1,00 mg

Excipientes: lactosa, almidón de maíz, polivinilpirrolidona 25000, talco, estearato de magnesio, azúcar, Polivinilpirrolidona 700.000, polietilenglicol 6000, carbonato de calcio, glicerol 85% p/p, dióxido de titanio, pigmento óxido hierro amarillo, pigmento óxido hierro rojo, cera E, c.s.p.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 21 grageas.

Consérvese el medicamento a temperatura ambiente (15° - 30°) y fuera del alcance de los niños.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por SCHERING DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA

Rua Cancioneiro de Evora 255 – CEP 04708 / 010

San Pablo SP – Brasil.

Bajo Licencia y según fórmula de Bayer Schering Pharma AG, Alemania

Importado y distribuido por BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD) Munro, Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.912.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

SECRETARÍA DE SALUD
GOBIERNO DE BUENOS AIRES
SECRETARÍA DE SALUD
C/ RICARDO GUTIÉRREZ 3652
MUNRO - BUENOS AIRES
TEL: (011) 4381-1119

63

4384

PROYECTO DE PROSPECTO

**CLIMENE®
VALERATO DE ESTRADIOL / ACETATO DE CIPROTERONA
GRAGEAS**

LÉASE CON ATENCIÓN ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO.

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

COMPOSICIÓN

Cada gragea blanca contiene:

Valerato de estradiol 2,00 mg
Excipientes: lactosa 46.175 mg, almidón de maíz 26.200 mg, polivinilpirrolidona 25000 26.200 mg, talco 10.110 mg, estearato de magnesio 0.225 mg, azúcar 33.980 mg, polivinilpirrolidona 700.000 0.296 mg, polietilenglicol 6000 3.767 mg, carbonato de calcio 14.711 mg, cera E 0.075 mg..

Cada gragea rosada contiene:

Valerato de estradiol 2,00 mg
Acetato de ciproterona 1,00 mg
Excipientes: lactosa 45.175 mg, almidón de maíz 26.200 mg, polivinilpirrolidona 25000 3.000 mg, talco 9.500 mg, estearato de magnesio 0.225 mg, azúcar 33.551mg, Polivinilpirrolidona 700.000 0.323 mg, polietilenglicol 6000 3.270 mg, carbonato de calcio 14576 mg, glicerol 85% 0.226 mg, dióxido de titanio 0.411 mg, pigmento óxido hierro amarillo 0.012 mg, pigmento óxido hierro rojo 0.020 mg, cera E 0.075 mg.

FORMA FARMACÉUTICA

Grageas.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Asociación hormonal para el tratamiento oral de las molestias climatéricas.

INDICACIONES

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) ante manifestaciones carenciales debidas a menopausia natural o a hipogonadismo, castración o falla ovárica primaria en mujeres con útero intacto:

- Síntomas vasomotores de intensidad moderada a severa asociados con la menopausia.
- Síntomas de atrofia vulvovaginal de intensidad moderada a severa. Cuando la terapia de reemplazo hormonal se prescriba sólo para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal, los productos de aplicación tópica vaginal deben considerarse en primer lugar.
- Prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Cuando la terapia de reemplazo hormonal se prescriba sólo para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, otras medidas terapéuticas deben considerarse en primer lugar.

DAVID S. J. WILBERGER
VALENTIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

[Handwritten signature and stamp]

Distribución: Suelen alcanzarse concentraciones máximas de estradiol en suero de aproximadamente 30 pg/ml entre 4 y 9 horas después de la toma de la gragea. En las 24 horas siguientes a dicha ingestión, los niveles séricos de estradiol disminuyen a concentraciones de aproximadamente 15 pg/ml.

El estradiol se une a la albúmina y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). La fracción sérica de estradiol no ligada a proteínas es del 1 - 1,5% aproximadamente, y la fracción unida a la SHBG está en el rango del 30% al 40%.

El volumen aparente de distribución de estradiol tras una sola administración por vía intravenosa es de 1 l/kg aproximadamente.

Metabolismo: una vez hidrolizado el éster del valerato de estradiol administrado exógenamente, el metabolismo del fármaco sigue las vías de biotransformación del estradiol endógeno. El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado, pero también fuera de él, por ejemplo en el intestino, el riñón, el músculo esquelético y los órganos blanco. Estos procesos consisten en la formación de estrona, estriol, catecolestrógenos y conjugados de sulfato y ácido glucurónico con estos compuestos, que son llamativamente menos estrogénicos o incluso no estrogénicos.

Eliminación. La depuración sérica total del estradiol tras una sola administración por vía intravenosa muestra una elevada variabilidad entre 10 y 30 ml/min/kg. Una cierta proporción de metabolitos de estradiol se elimina por la bilis y es sometida a la llamada circulación enterohepática. En última instancia, los metabolitos del estradiol son eliminados principalmente como sulfatos y glucurónidos por la orina.

Los niveles séricos de estradiol que se observan tras la administración múltiple son, aproximadamente, el doble de los que se observan tras la administración de una sola dosis. En promedio, la concentración de estradiol varía entre 30 (niveles mínimos) y 60 pg/ml (niveles máximos). La estrona, como metabolito menos estrogénico, alcanza una concentración en suero unas 8 veces superior, y la concentración de sulfato de estrona llega a ser unas 150 veces superior. Cuando se suspende el tratamiento con Climene; los niveles de estradiol y estrona previos al tratamiento se recuperan en 2 - 3 días.

ACETATO DE CIPROTERONA:

Absorción: tras su administración por vía oral, el acetato de ciproterona se absorbe rápida y completamente. La biodisponibilidad absoluta del acetato de ciproterona tras su administración por vía oral es aproximadamente del 88% de la dosis administrada.

Distribución: se alcanzan concentraciones máximas de acetato de ciproterona en suero de 8 ng/ml, aproximadamente 1 - 2 horas después de una sola administración de 1 mg de acetato de ciproterona. Posteriormente, los niveles séricos de acetato de ciproterona disminuyen de forma bifásica, con vidas medias de 0,8 horas y 2,3 días.

El acetato de ciproterona se encuentra casi exclusivamente unido a la albúmina sérica. Aproximadamente el 3,5% - 4% de la concentración total de acetato de ciproterona no se encuentra unido a proteínas. La unión del acetato de ciproterona a las proteínas del plasma parece ser básicamente inespecífica, puesto que sólo se une en pequeñas cantidades a las proteínas termolábiles como la SHBG y la CBG, lo que indica que las variaciones de la SHBG no afectan la farmacocinética del acetato de ciproterona.

Metabolismo: el acetato de ciproterona se metaboliza por diversas vías, incluyendo la hidroxilación y la conjugación. En el suero humano, el principal metabolito es el derivado 15 β -hidroxi.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
SODERADA

Se anota el término MedDRA más apropiado (versión 8.0) para describir determinada reacción adversa. No se anotan sinónimos o condiciones relacionadas, pero deben tenerse también en cuenta.

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema (ver "Advertencias y Precauciones").

CONTRAINDICACIONES

No se debe iniciar la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas durante el empleo de la TRH.

- Embarazo y lactancia
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar
- Sospecha o certeza de cáncer de mama
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidas por los esteroides sexuales
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Tromboembolismo arterial agudo (p.ej.: infarto del miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones
- Riesgo elevado de trombosis venosa o arterial
- Hipertrigliceridemia severa
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Climene

INTERACCIONES

Cuando se inicie la TRH, se suspenderá la administración de **anticonceptivos hormonales** y se aconsejará a la paciente que, de ser necesario, tome medidas anticonceptivas no hormonales.

Interacción con fármacos: el tratamiento a largo plazo con fármacos inductores de las enzimas hepáticas (p. ej.: diversos anticonvulsivantes y antimicrobianos) puede aumentar la depuración de las hormonas sexuales y reducir su eficacia clínica. Tales propiedades inductoras de las enzimas hepáticas se han establecido con las **hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina**; también se sospecha de la **oxacarbamazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina**. La inducción hepática máxima no suele observarse antes de 2-3 semanas, pero puede mantenerse al menos hasta por 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

En casos aislados se ha observado una reducción de los niveles de estradiol con el uso simultáneo de determinados antibióticos (p. ej.: **penicilinas y tetraciclinas**).

Las sustancias que experimentan una conjugación importante (p. ej.: **paracetamol**) pueden aumentar la biodisponibilidad del estradiol por inhibición competitiva del sistema de conjugación durante la absorción.

En casos individuales, pueden modificarse los requerimientos de **antidiabéticos orales o**

BITAR S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

REPUBLICA ARGENTINA
SECRETARÍA DE SALUD
SECRETARÍA DE POLÍTICA
FARMACÉUTICA
N.º 13.1

69

4384

insulina como resultado del efecto sobre la tolerancia a la glucosa.

Interacción con alcohol: la ingestión aguda de **alcohol** durante el tratamiento con TRH puede provocar elevaciones de los niveles de estradiol circulantes.

Interacción con pruebas de laboratorio: el uso de esteroides sexuales puede afectar los parámetros bioquímicos, por ejemplo, de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal; los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej.: la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos / lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU EMPLEO

Climene no puede usarse como anticonceptivo.

Para evitar un embarazo se emplearán, dado el caso, medidas anticonceptivas no hormonales, con excepción de los métodos del ritmo y de la temperatura. Si hay indicios para sospechar la presencia de un embarazo, hay que interrumpir la toma hasta que quede excluida esta posibilidad.

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio / riesgo para el tratamiento de la paciente.

Durante el empleo de TRH, **el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente** en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso de esteroides sexuales en una ocasión anterior.
- Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio / riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

El potencial de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis deberá considerarse en mujeres que poseen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor seriedad en un factor de riesgo individual. Este riesgo aumentado puede ser mayor que una simple acumulación de riesgos de los factores.

La TRH no debe ser prescrita en caso de que el balance riesgo/ beneficio resulte negativo.

▪ **Tromboembolismo venoso (TEV)**

Estudios epidemiológicos como así también los estudios controlados y aleatorizados han sugerido un incremento del riesgo relativo de desarrollar TEV (p. ej.: trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar). Por lo tanto, la relación riesgo/beneficio debe ser cuidadosamente analizada con la paciente al momento de prescribir TRH a una paciente con factores de riesgo para TEV.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BOASAS DE PRESCRIPCIÓN
VERÓNICA GILLESPIE MURRO
FARMACÉUTICA
COMITÉ TÉCNICO
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (ocurrencia de TEV en un pariente directo a temprana edad puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No existe una opinión unánime sobre el posible papel de las várices en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

▪ **Tromboembolismo Arterial (TEA)**

Dos grandes estudios clínicos que emplearon estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medróxiprogesterona (AMP) en forma combinada continua evidenciaron un posible incremento en el riesgo de enfermedad coronaria durante el primer año de utilización así como ausencia de beneficios luego de ese tiempo. Otro gran estudio clínico empleando EEC solos mostró una potencial reducción del índice de enfermedad coronaria en las mujeres con edades entre 50 y 59 años pero no mostró beneficios globales en la población total estudiada. Adicionalmente, 2 grandes estudios clínicos empleando EEC solos o asociados a AMP, se verificó un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de un 30 a 40% (resultado secundario). Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de terapia hormonal o a otras vías de administración de esta terapia.

▪ **Hiperplasia de endometrio**

El riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando los estrógenos son administrados solos durante períodos prolongados. Para reducir, si bien no eliminar este riesgo, es fundamental combinar la terapia estrogénica con un progestágeno en las mujeres no histerectomizadas.

▪ **Cáncer de mama**

Estudios observacionales y clínicos han reportado un incremento en el riesgo de que se diagnostique cáncer de mama (CM) en mujeres que realizan terapia hormonal de reemplazo (TRH) durante varios años. Este hecho puede ser debido al diagnóstico temprano, al efecto promotor del crecimiento de tumores preexistentes o a la combinación de ambos factores.

La estimación del riesgo global de que se diagnostique CM sobre la base de mas de 50 estudios epidemiológicos es de 1 a 2, en la mayoría de los estudios.

El riesgo relativo se incrementa con la duración del tratamiento y podría ser inferior o posiblemente neutral con el empleo de estrógenos solos.

Dos grandes estudios clínicos, que emplearon estrógenos equinos conjugados (EEC) solos o asociados en forma combinada continua con acetato de medroxiprogesterona (AMP), evidenciaron un riesgo de 0,77 (IC95%: 0,59-1,01) o 1,24 (IC95%: 1,01-1,54) luego de 6 años de tratamiento.

Se desconoce si este incremento en el riesgo debe ser extrapolado a otros preparados de terapia de reemplazo hormonal. Incrementos similares en el riesgo se presentan , por ejemplo, con el retraso natural de la menopausia, con la ingesta alcohólica y con la obesidad. El exceso de riesgo desaparece luego de algunos años de suspendida la terapia.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

ESTADO DE GUAYMAS
MUNICIPIO DE GUAYMAS
CALLE DE LA PAZ
CANTONAMIENTO TECNICA
NACIONAL FARMACOLOGICA N° 12.119

La terapia de reemplazo hormonal aumenta la densidad mamográfica, hecho que puede afectar adversamente la detección de un cáncer de mama en algunas mujeres.

- **Demencia**

Existe limitada evidencia de estudios clínicos que emplearon preparados conteniendo estrógenos equinos conjugados que sugiere que la terapia hormonal podría incrementar el riesgo de demencia cuando es iniciada en mujeres de 65 años o mayores. Este riesgo puede disminuirse si el tratamiento es iniciado durante las fases tempranas de la menopausia, como ha sido observado en otros estudios. Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de terapia hormonal.

- **Tumores hepáticos**

Durante el tratamiento con sustancias hormonales tales como las que contienen los productos empleados en TRH, se han observado algunas veces tumores hepáticos benignos y más raramente aún malignos, que en casos aislados pueden provocar hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la paciente. Si se presenta dolor epigástrico severo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

- **Enfermedades de la vesícula biliar**

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

- **Otras afecciones**

Los estrógenos solos o asociados a progestágenos no deben ser empleados para la prevención de la enfermedad cardiovascular y/ o el accidente cerebrovascular.

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres tratadas con TRH, pero es raro que alcancen relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se detecta una hipertensión clínicamente significativa que se mantiene durante la TRH, debe considerarse la posibilidad de suspenderla.

Los trastornos hepáticos leves, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados, comprobando periódicamente las pruebas de la función hepática. En caso de deterioro de los marcadores de la función hepática debe suspenderse la TRH.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados deben ser objeto de una vigilancia especial. En estas mujeres, la TRH puede estar asociada a un mayor aumento de los niveles de triglicéridos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen TRH. No obstante, las mujeres diabéticas que empleen TRH deben ser observadas cuidadosamente.

22

4384

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como una hemorragia uterina anormal. De producirse hemorragias uterinas anormales de forma frecuente o persistente durante el tratamiento, está indicado proceder a una evaluación endometrial.

Si no se logra regularizar los ciclos menstruales, será necesario descartar enfermedades orgánicas por medio de los procedimientos diagnósticos adecuados.

Los miomas uterinos pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. De observarse esta circunstancia, debe suspenderse el tratamiento. Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Si la paciente presenta un prolactinoma, es necesaria la supervisión médica estricta (incluyendo medición periódica de los niveles de prolactina).

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen TRH.

Aunque no se ha demostrado en forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Las mujeres que las padezcan y reciban tratamiento con TRH deben ser estrechamente vigiladas: epilepsia, enfermedad benigna de las mamas, asma, migraña, porfiria, otoesclerosis, lupus eritematoso sistémico, corea menor.

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Empleo en niños y adolescentes

Climene no debe ser administrado a niños, ni adolescentes.

Empleo en pacientes geriátricos

No hay datos que sugieran que pacientes ancianas requieran ajuste de dosis. Mujeres de 65 años o mayores ver "Precauciones y advertencias especiales de empleo"

Empleo en insuficiencia hepática

Climene no ha sido estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Climene está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática severa. (Ver "Contraindicaciones")

Empleo en insuficiencia renal

Climene no ha sido estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. No hay datos disponibles que sugieran que estos pacientes requieren ajuste de dosis.

Empleo en el embarazo o lactancia

Está contraindicado.

Si se presenta un embarazo durante la terapia con Climene, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Estudios epidemiológicos realizados a gran escala no han revelado un riesgo elevado de defectos congénitos en hijos de mujeres que emplearon hormonas sexuales antes del embarazo, ni de efectos teratogénicos cuando se emplearon hormonas sexuales inadvertidamente durante la fase inicial del embarazo.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

REGISTRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
VE...
COMISIÓN NACIONAL DE FARMACIA
Nº 13.119

Pequeñas cantidades de hormonas sexuales se pueden eliminar por la leche humana.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Datos preclínicos sobre seguridad

- Valerato de estradiol

El perfil de toxicidad del valerato de estradiol es bien conocido. No hay datos preclínicos que sean de relevancia para el prescriptor y que brinden información adicional sobre seguridad que no hayan sido incluidos en otras secciones de este texto.

- Acetato de ciproterona

Toxicidad sistémica

Los datos preclínicos del acetato de ciproterona no revelan un riesgo especial para el ser humano con base en estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas.

GENOTOXICIDAD Y CARCINOGENICIDAD

Las pruebas de primera línea aceptadas para la genotoxicidad dieron resultados negativos cuando se hicieron con acetato de ciproterona. No obstante, en pruebas realizadas posteriormente se demostró que el acetato de ciproterona fue capaz de producir complejos de inclusión con el ADN (y un aumento de la actividad de reparación del ADN) en los hepatocitos de rata y mono, así como en hepatocitos humanos recién aislados. Los niveles de complejos de inclusión con ADN en hepatocitos de perro fueron extremadamente bajos.

Esta formación de complejos de inclusión con ADN se produjo con los niveles de exposición que cabe esperar de los regímenes posológicos recomendados para el acetato de ciproterona. Las consecuencias *in vivo* del tratamiento con acetato de ciproterona fueron el aumento de la incidencia de lesiones hepáticas focales, posiblemente preneoplásicas, en las que las enzimas celulares estaban alteradas en ratas hembra y un aumento de la frecuencia de mutaciones en ratas transgénicas transportadoras de un gen bacteriano como objetivo de la mutación.

La experiencia clínica y los estudios epidemiológicos correctamente realizados hasta la fecha no apoyan el aumento de la incidencia de tumores hepáticos en el ser humano a la dosis recomendada. Las investigaciones realizadas sobre la tumorigenicidad de acetato de ciproterona en roedores tampoco revelan ningún indicio que tenga un potencial tumorigénico. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

EMBRIOTOXICIDAD/TERATOGENICIDAD

La administración de acetato de ciproterona durante la fase de diferenciación de los órganos genitales sensible a las hormonas dio lugar a signos de feminización en los fetos masculinos, después de dosis elevadas. La observación de niños de sexo masculino recién nacidos expuestos *in útero* a acetato de ciproterona no reveló ningún signo de feminización. No obstante, el embarazo es una contraindicación para el empleo de Climene.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

EMBAJO DE COLOMBIA
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA
CALLE 100 N.º 13-113

En total, los hallazgos disponibles no permiten ninguna objeción al uso de Climene en seres humanos si se emplea de acuerdo con las instrucciones para la indicación respectiva y a las dosis recomendadas.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los estudios sobre toxicidad aguda no indicaron la existencia de un riesgo de sufrir efectos adversos agudos en caso de la ingestión inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica diaria.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Cualquier duda debe consultarse con el médico, quien dispone de información más detallada.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 21 grageas.

Consérvese el medicamento a temperatura ambiente (15° - 30°) y fuera del alcance de los niños.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por SCHERING DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA

Rua Cancioneiro de Evora 255 – CEP 04708 / 010

San Pablo SP – Brasil.

Bajo Licencia y según fórmula de Bayer Schering Pharma AG, Alemania

Importado y distribuido por BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD) Munro, Buenos Aires, Argentina

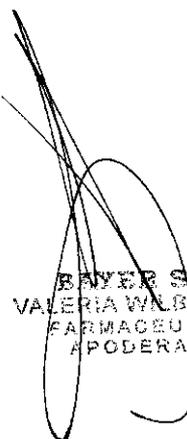
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

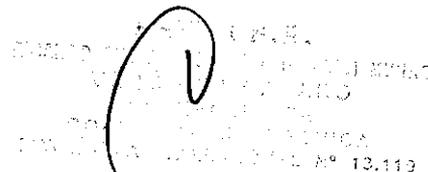
Certificado N° 40.912.

Versión: Var 4127 CCDS 15

Fecha de la última revisión:



BAYER S.A.
VALERIA WALBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA



ESTADO ARGENTINO
MINISTERIO DE SALUD
SECRETARÍA DE POLÍTICA
FARMACÉUTICA
C/OLIVERA 13.113