



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº

2268

BUENOS AIRES,

08 MAR. 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013217-15-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto CLIMENE / VALERATO DE ESTRADIOL - ACETATO DE CIPROTERONA, forma farmacéutica y concentración: GRAGEAS, VALERATO DE ESTRADIOL 2,00 mg / VALERATO DE ESTRADIOL 2,00 mg - ACETATO DE CIPROTERONA 1,00 mg, autorizado por el Certificado Nº 40.912.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

Que a fojas 253 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

UP
CM



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

DISPOSICIÓN N°

2268

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de rótulos de foja 189, foja 215 y foja 241, desglosándose foja 189; prospectos de fojas 174 a 188, fojas 200 a 214, fojas 226 a 240, desglosándose de fojas 174 a 188; información para pacientes de fojas 190 a 199, fojas 216 a 225, fojas 242 a 251, desglosándose fojas 190 a 199; para la Especialidad Medicinal denominada CLIMENE / VALERATO DE ESTRADIOL - ACETATO DE CIPROTERONA, forma farmacéutica y concentración GRAGEAS, VALERATO DE ESTRADIOL 2,00 mg / VALERATO DE ESTRADIOL 2,00 mg - ACETATO DE CIPROTERONA 1,00 mg, propiedad de la firma BAYER S.A. anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.912 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

VP
AM
S



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 2268

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-013217-15-3

DISPOSICIÓN N°

2268

mel-ji

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP
MS

2268

174

PROYECTO DE PROSPECTO

CLIMENE®

08 MAR. 2016

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.

SILVIA FABRIZIO APODERADA

INDUSTRIA BRASILEÑA S.A. VESUNDA 3652 CODIRECTORA TÉCNICA



- 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos, preparación secuencial

Código ATC: G03FB

Climene contiene el estrógeno valerato de estradiol, una prodroga del 17 β estradiol humano natural y acetato de ciproterona, que es un derivado sintético de la hidroxiprogesterona con propiedades progestágenas, antigonadotróficas y antiandrogénicas.

Con la composición y el régimen secuencial de Climene, representado por una monofase a base de estrógeno de 11 días de duración, una fase combinada de estrógeno y progestágeno de 10 días de duración y un intervalo sin tratamiento de 7 días de duración, se establece un ciclo menstrual en mujeres con útero intacto, siempre que el preparado se tome de forma regular.

La ovulación no se inhibe con el empleo de Climene, y la producción endógena de hormonas apenas se ve afectada.

Durante el climaterio, la reducción y finalmente la pérdida de la secreción ovárica de estradiol puede dar como resultado una inestabilidad de la termorregulación, que provoca sofocos asociados a trastornos del sueño y sudoración excesiva. También pueden aparecer signos de atrofia de la piel y de las mucosas (sobre todo en la región del tracto urogenital) que pueden mejorar con la administración de Climene.

La TRH con Climene reduce la resorción ósea y retarda o detiene la pérdida ósea posmenopáusica. Se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con Climene reduce el riesgo de fracturas periféricas en mujeres posmenopáusicas no osteoporóticas. Cuando se suspende la TRH, la masa ósea disminuye a una velocidad comparable a la del período posmenopáusicos inmediato. No hay pruebas de que la TRH restaure la masa ósea devolviéndola a niveles premenopáusicos. El tratamiento de largo plazo con TRH ha mostrado reducir el riesgo de fracturas periféricas en mujeres postmenopáusicas.

Estudios observacionales y un gran estudio clínico sugieren una reducción de la morbilidad por cáncer de colon en mujeres posmenopáusicas que recibieron TRH. El mecanismo por el cual se produciría esta protección es al momento desconocido.

La adición de un progestágeno al régimen de sustitución de estrógenos durante 10 días por ciclo como mínimo, como ocurre con Climene, reduce la posibilidad de hiperplasia endometrial y el consiguiente riesgo de adenocarcinoma en mujeres con útero intacto. No se ha demostrado que la

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.

Eliminación: la tasa de depuración total del acetato de ciproterona del suero es de 3,6 ml/min/kg. Parte de la dosis se elimina intacta por la bilis. La mayor parte de la dosis se elimina en forma de metabolitos en una proporción orina: bilis de 3:7 y una vida media de 1,9 días aproximadamente. Los metabolitos del suero se eliminan con una vida media similar de 1,7 días.

Debido a la prolongada vida media del acetato de ciproterona en suero, cabe esperar una acumulación de éste en un factor de 2-2,5 en suero durante un ciclo de tratamiento.

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.

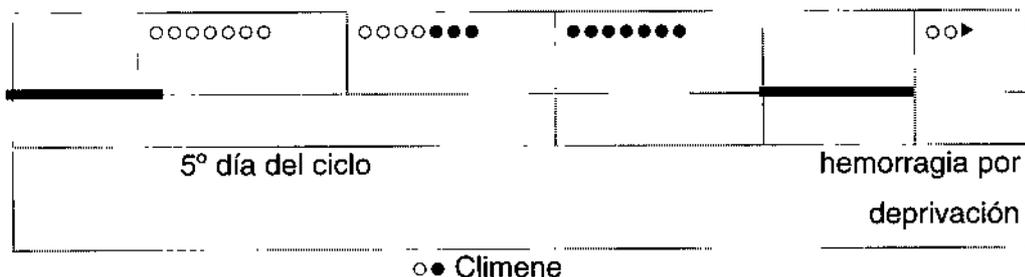
GENOTOXICIDAD Y CARCINOGENICIDAD

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

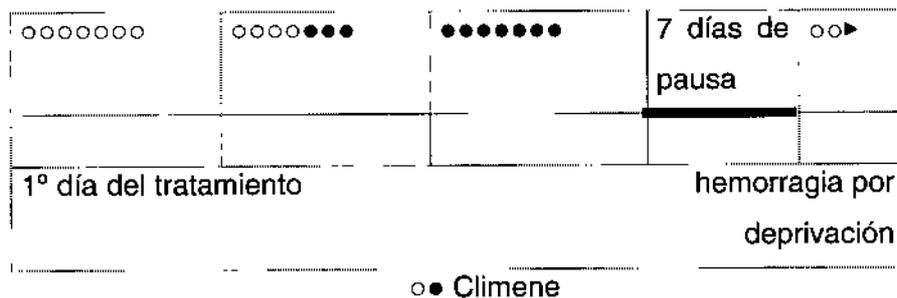


Se extrae siempre la primera gragea de cada envase de la casilla "Comienzo" y se continúa con una gragea diaria, siguiendo la dirección de las flechas, hasta terminar el envase. Las grageas deben tomarse sin masticar, con algo de líquido.

Si la paciente está aún menstruando, el tratamiento con Climene debe comenzar el 5to. día del ciclo (1er. día de la hemorragia = 1er. día del ciclo).



Las pacientes amenorreicas o con sangrados infrecuentes o posmenopáusicas pueden iniciar la terapia inmediatamente tras la prescripción del médico, si está descartada la presencia de un embarazo.



Después de haber tomado las 21 grageas de un envase se intercala una pausa de 7 días, durante la cual, a los 2 – 4 días de la última toma, se presenta una hemorragia por privación, similar a la menstrual. Salvo otra prescripción facultativa, se continúa la toma de las grageas con un nuevo envase de Climene, tras la pausa de 7 días, el mismo día de la semana que el envase anterior, independientemente de que la hemorragia haya cesado o persista todavía.

Es indiferente el momento en que se toma la gragea diaria, pero es conveniente hacerlo siempre a la misma hora, p. ej.: después del desayuno. Si la paciente olvida tomar una gragea a su hora habitual, puede hacerlo en las siguientes 12 a 24 horas. Si se suspende el tratamiento durante más tiempo, puede producirse una hemorragia irregular.

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.

M

R. Gutiérrez 89/2 - (510550) Munro
SILVA FABRIZIO
PARADA

- Trastornos renales.
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular.
- Lupus eritematoso sistémico (LES).
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación).
- Epilepsia.
- Esclerosis múltiple.
- Asma.
- - Otosclerosis.
- - Prurito.
- - Corea minor.
- - Porfiria.

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 (RR) 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.

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)

PLB-Climene CCDS 16

R. GUILERMO S.A.
R. GUILERMO S.A. (S1002300) (Cm)
R. GUILERMO S.A. (S1002300) (Cm)
R. GUILERMO S.A. (S1002300) (Cm)

BAYER S.A.
RICARDO GUERREROS 3052
VERÓNICA CASARDO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULADA PROFESIONAL 1011

Dos grandes estudios clínicos que emplearon estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (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 hysterectomizadas.

▪ **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 más 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 (Intervalo de Confianza, IC, del 95%: 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.

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

• **Cáncer de ovario**

El cáncer de ovario es menos frecuente que el cáncer de mamas.

Un metanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para los pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios potenciales: RR 1.20, IC del 95% 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95% 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, CI del 95% 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios, que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI). Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

• **Cáncer endometrial**

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial. Los estudios han sugerido que la adición apropiada de progestágenos al régimen elimina este aumento del riesgo.

• **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 disminuir 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**

Handwritten mark

Handwritten signature and stamp
R. CLIMENE...
APLICACION...

BANER S.A.
RICHARDO GUTIERREZ
VENOLICA D...
CONSEJO REGULADOR
MARIQUEN PROFESION...

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.

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, oteoclerosis, lupus eritematoso sistémico, corea menor.

M

[Handwritten Signature]
SILVIA CARLUCCI
APODERADA

RICA...
VEN...
CO-DE...
MATE...
[Handwritten Signature]

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.

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se realizaron estudios sobre el efecto en la habilidad de manejar y utilizar maquinarias. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de terapia de reemplazo hormonal se citan en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

REPUBLICA DEL
VENECUOLA
COMISIÓN NACIONAL
MATRICULA PROFESIONAL

REPUBLICA DEL
VENECUOLA
COMISIÓN NACIONAL
MATRICULA PROFESIONAL

Otros efectos secundarios que se han comunicado en usuarias de terapia de reemplazo hormonal (datos de *poscomercialización*), pero para los cuales la asociación con Climene no ha sido confirmada ni refutada son:

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)
Trastornos inmunitarios		Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento o disminución de peso		
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo depresivo	Ansiedad, aumento o disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Migraña
Trastornos oculares		Trastornos visuales	Intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Dispepsia	Distensión, vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, prurito	Eritema nodoso, urticaria	Hirsutismo, acné
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo			Calambres musculares
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	Hemorragia uterina / vaginal, incluyendo manchado (las irregularidades en el sangrado usualmente ceden con el tratamiento continuado)	Hipersensibilidad y dolor en las mamas	Dismenorrea, flujo vaginal, síndrome similar al premenstrual, crecimiento mamario
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Edema	Fatiga

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 especiales para su empleo").

La TRH solo con estrógeno así como con estrógeno combinado con progestágeno se asoció con un aumento leve en el riesgo de cáncer de ovario en los estudios epidemiológicos. El riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (varios años) (consulte la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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. La sobredosis puede causar náuseas y vómitos, y algunas mujeres pueden tener hemorragia por privación.

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.

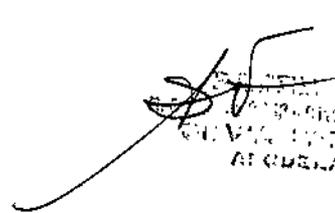
Cualquier duda debe consultarse con el médico, quien dispone de información más detallada.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 21 grageas.

CONSERVACIÓN

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


SECRETARÍA DE SALUD
GOBIERNO DE BUENOS AIRES
SECRETARÍA DE SALUD
BUENOS AIRES


SECRETARÍA DE SALUD
GOBIERNO DE BUENOS AIRES
SECRETARÍA DE SALUD
BUENOS AIRES



-El tratamiento de los síntomas debidos a una gran disminución de la actividad de los órganos sexuales (hipogonadismo), después de la extirpación de los ovarios o cuando los ovarios no funcionan (insuficiencia ovárica primaria).

-Prevención de la osteoporosis (por pérdida de masa ósea) si usted tiene riesgo elevado de sufrir futuras fracturas y no pueda utilizar otros medicamentos para este propósito. Consulte a su médico sobre todas las opciones de tratamiento disponibles.

No debe utilizarse Climene para prevenir enfermedades del corazón ni para aumentar la capacidad intelectual.

2. Lo que tiene que saber antes de tomar Climene

Su médico le hará exámenes ginecológicos, de mamas, presión sanguínea y otras exploraciones, si es preciso. Si usted padece alguna enfermedad del hígado, su médico le realizará controles periódicos de la función hepática.

Si usted todavía tiene la capacidad para quedar embarazada, es poco probable que Climene altere esto. Si está tomando medidas anticonceptivas distintas a los anticonceptivos orales (u otros hormonales) cuando empieza a tomar Climene, continúe usándolas hasta que su médico le comunique que ya no necesita protección anticonceptiva. Si ha estado tomando un anticonceptivo oral (u otro hormonal), debe cambiar a una forma alternativa (no hormonal) de anticoncepción antes de empezar con Climene. De otra forma, si su médico ya le ha dicho que usted no necesita usar ningún anticonceptivo, no tiene que hacerlo mientras toma Climene.

No tome Climene

No tome Climene si tiene, o ha tenido, cualquiera de las condiciones siguientes. Si usted tiene cualquiera de ellas, informe a su médico, el que podrá aconsejarle en más detalle.

- * Si está embarazada o en periodo de lactancia.
- * Si presenta antecedentes de herpes gravídico (herpes durante el embarazo)
- * Si tiene sangrado vaginal no especificado.
- * Si padece hiperplasia de endometrio (crecimiento anormal del endometrio)
- * Si tiene o se sospecha que padece cáncer de mama o de útero.
- * Si tiene o se sospecha que padece otros tumores malignos influenciados por hormonas sexuales.
- * Si tiene o ha tenido tumores hepáticos (benignos o malignos).
- * Si tiene una enfermedad hepática severa.
- * Si ha tenido recientemente un infarto de miocardio , accidente cerebrovascular, angina de pecho y/o afectación de la arteria de la retina.

profunda puede estar temporalmente aumentado como resultado de cirugía, lesiones serias o ^{M3} inmovilización.

- * tiene miomas uterinos
 - * Usted tiene, o ha tenido, endometriosis (la presencia de tejido de recubrimiento de la cavidad uterina en lugares del cuerpo en los que no se encuentra normalmente)
 - * Hiperplasia del Endometrio (multiplicación anormal de las células que recubren el interior del útero)
 - * padece enfermedad del hígado o de la vesícula biliar
 - * ha tenido ictericia durante un embarazo o el uso previo de esteroides sexuales
 - * padece diabetes
 - * tiene niveles sanguíneos elevados de triglicéridos (un tipo especial de lípidos en la sangre)
 - * tiene la presión arterial alta
 - * tiene o ha tenido cloasma (manchas amarillo-parduzcas en la piel); si fuera así, evite la exposición excesiva al sol o a la radiación ultravioleta.
 - * padece epilepsia
 - * Esclerosis múltiple (enfermedad del sistema nervioso)
 - * tiene mamas dolorosas o nodulares (enfermedad benigna de las mamas)
 - * padece asma
 - * padece migraña
 - * tiene una enfermedad hereditaria llamada porfiria (enfermedad de un pigmento de la sangre)
 - * padece sordera hereditaria (otosclerosis)
 - * tiene lupus eritematoso sistémico (LES; una enfermedad inflamatoria crónica)
 - * tiene, o ha tenido, corea menor (enfermedad con movimientos anormales)
 - * padece episodios de hinchazón en partes del cuerpo, tales como manos, pies, cara, vías respiratorias, que son ocasionados por un defecto en el gen que controla una proteína de la sangre llamada inhibidor de C1 (angioedema hereditario). La hormona estradiol presente en Climene puede inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario.
 - * tiene 65 años de edad o más al iniciar la TRH. La razón es que existe evidencia limitada a partir de estudios clínicos que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de una pérdida significativa de habilidades intelectuales tales como la capacidad de memoria (demencia)
- TRH y cáncer

Cáncer endometrial

El riesgo de cáncer de la capa de revestimiento interno del útero (cáncer endometrial) aumenta cuando los estrógenos se emplean solos durante periodos prolongados. El progestágeno en Climene disminuye el riesgo.

Por favor informe a su médico si presenta frecuentemente irregularidades en su sangrado o un sangrado persistente durante el tratamiento con Climene.

Cáncer de mama

2268 / 194

En algunos estudios se ha diagnosticado cáncer de mama algo más frecuentemente en mujeres que emplean terapia de reemplazo hormonal (TRH) durante varios años. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento. Puede ser menor o posiblemente neutro con preparados que sólo contienen estrógenos. Si la mujer suspende la TRH, este riesgo aumentado desaparece en unos pocos años.

Se observan aumentos similares de diagnóstico de cáncer de mama p. ej., con el retraso de la menopausia natural, el consumo de alcohol o la adiposidad.

La TRH puede cambiar el aspecto de la imagen tomada en mamografía (aumenta la densidad de las imágenes mamográficas). Esto puede dificultar la detección mamográfica de cáncer de mama en algunos casos. Por lo tanto, su médico puede elegir emplear otros métodos de detección de cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovarios es menos frecuente que el cáncer de mama.

Algunos estudios observacionales muestran un pequeño aumento en el riesgo general de desarrollar cáncer de ovario en mujeres que recibieron TRH, en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH. En mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo aumentó más. Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios. No hay evidencia consistente de que el riesgo de desarrollar cáncer de ovario esté relacionado con la duración del tratamiento de TRH. Sin embargo, el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (por varios años).

Tumor hepático

Durante o después del tratamiento con sustancias hormonales, tales como las contenidas en Climene, se han presentado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos y más raramente aún, tumores hepáticos malignos. En casos aislados, la hemorragia de estos tumores en la cavidad abdominal puede representar un riesgo para la vida. Aunque tales eventos son extremadamente improbables, usted debería informar a su médico sobre cualquier sensación inusual en la parte superior de su abdomen que no desaparezca en poco tiempo.

Motivos para interrumpir inmediatamente Climene

Usted debe suspender inmediatamente el tratamiento y consultar a su médico si se presenta alguna de las situaciones mencionadas a continuación:

- * un primer ataque de migraña (típicamente un dolor de cabeza pulsátil y náusea, precedido por trastornos visuales);
- * Empeoramiento de una migraña preexistente, cualquier dolor de cabeza inusualmente frecuente o severo;
- * Trastornos súbitos de la visión o de la audición;
- * Inflamación de las venas (flebitis).

Si se presenta un coágulo de sangre mientras está tomando Climene o sospecha que esto ha ocurrido, debe suspender inmediatamente el tratamiento y contactar a su médico. Los signos de alarma que se deben observar son:

M

[Handwritten signature]
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
REPUBLICA DE COLOMBIA

[Handwritten initials]
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
REPUBLICA DE COLOMBIA

2268 196

* Hierba de San Juan

* Jugo de pomelo

Toma de alcohol con Climene

El consumo excesivo de alcohol durante el uso de terapia de reemplazo hormonal tiene influencia sobre el tratamiento. Su médico le informará.

Pruebas de laboratorio

El uso de TRH puede afectar los resultados de algunas pruebas de laboratorio. Siempre comuníquese a su médico o al personal del laboratorio que está realizando una terapia de reemplazo hormonal.

Embarazo

La TRH no está indicada durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Climene, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Lactancia

Pequeñas cantidades de hormonas sexuales se pueden eliminar en la leche humana. La TRH no está indicada durante la lactancia.

Conducción o uso de máquinas

No se observaron efectos en la habilidad de manejar o utilizar máquinas en los usuarios de Climene.

3. ¿Cómo tomar Climene?

Si usted aún tiene sangrados menstruales, debe empezar a tomar las grageas de Climene el 5º día de la menstruación. En cualquier otro caso, su médico puede aconsejarle comenzar inmediatamente.

Se tomará una gragea de color blanco al día durante los primeros 11 días, seguido de una gragea de color rosa al día durante 10 días. Cada envase cubre 21 días de tratamiento. Después de los 21 días de tratamiento habrá un intervalo de 7 días libre de toma de grageas.

Es indiferente la hora del día en la que toma la gragea, pero una vez que haya seleccionado una hora concreta, debe mantenerla todos los días. La gragea se debe tragar entera, con un poco de líquido.

La hemorragia se produce normalmente durante el intervalo de 7 días libre de grageas, en el plazo de unos días después de tomar la última gragea.

Un nuevo envase de Climene debe comenzarse después de la pausa de 7 días. Esto significa que siempre comienza un nuevo envase el mismo día de la semana que el envase anterior.

¡Observe estas instrucciones de uso, de lo contrario no se beneficiará plenamente de Climene!

Si toma más Climene del que debiera

No se han notificado eventos adversos serios por sobredosis. La sobredosis puede ocasionar náusea y vómito y sangrado irregular. No es necesario tratamiento específico, pero debe consultar a su médico si está preocupada.

M

[Handwritten signature]
APROBADO

- edema
- * **Efectos adversos raros** (afectan entre 1 y 10 usuarias de cada 10,000)
 - ansiedad, disminución de la libido o aumento de la libido (disminución o aumento del interés sexual)
 - migraña
 - intolerancia a los lentes de contacto
 - distensión, vómito
 - hirsutismo (crecimiento excesivo de vello), acné
 - calambres musculares
 - dismenorrea (periodos menstruales dolorosos), flujo vaginal, síndrome similar al premenstrual, hinchazón mamaria
 - fatiga

En las mujeres con episodios de hinchazón en partes del cuerpo, tales como manos, pies, cara, vías respiratorias, que son ocasionados por un defecto en el gen que controla una proteína de la sangre llamada inhibidor de C1 (angioedema hereditario), la hormona estradiol en Climene puede inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario (ver **Advertencias y precauciones**). En algunos estudios se observó un ligero incremento en la frecuencia de cáncer de ovario en mujeres que habían estado utilizando TRH (solo con estrógeno o TRH con estrógeno y progestágeno combinados). Este riesgo puede ser más relevante en un empleo prolongado (de varios años).

Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, o si no está segura sobre el efecto de este producto, informe a su médico o farmacéutico.

5. Conservación de Climene

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

6. Contenido del paquete y otra información

Contenido de Climene

Cada gragea de color blanco contiene 2.0 mg de valerato de estradiol y cada gragea de color rosa contiene 2.0 mg de valerato de estradiol y 1.0 mg de acetato de ciproterona como principios activos.

Climene también contiene los siguientes componentes: monohidrato de lactosa; almidón de maíz; povidona 25 000; talco; estearato de magnesio; sacarosa; polividona 700 000; macrogol 6 000; carbonato de calcio; cera montana glicolada; glicerol 85 %; dióxido de titanio; pigmento amarillo de óxido de hierro; pigmento rojo de óxido de hierro.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

R. Gutiérrez Sosa - (953) 2227 Centro
SILVIA FERRAZO
APROPIADA

TRAFIC S.A.
RIGOROSO
VERIFICADO
CO-OR
MATRÍCULA

2268

199

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 Pharma AG, Alemania

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

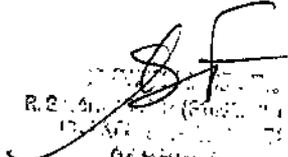
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.912.

Versión: Var 8462 CCDS 16

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234


R. E. ...
B. E. ...
C. E. ...
D. E. ...
E. E. ...
F. E. ...
G. E. ...
H. E. ...
I. E. ...
J. E. ...
K. E. ...
L. E. ...
M. E. ...
N. E. ...
O. E. ...
P. E. ...
Q. E. ...
R. E. ...
S. E. ...
T. E. ...
U. E. ...
V. E. ...
W. E. ...
X. E. ...
Y. E. ...
Z. E. ...


R. E. ...
B. E. ...
C. E. ...
D. E. ...
E. E. ...
F. E. ...
G. E. ...
H. E. ...
I. E. ...
J. E. ...
K. E. ...
L. E. ...
M. E. ...
N. E. ...
O. E. ...
P. E. ...
Q. E. ...
R. E. ...
S. E. ...
T. E. ...
U. E. ...
V. E. ...
W. E. ...
X. E. ...
Y. E. ...
Z. E. ...

M