

## FICHA TÉCNICA

### 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 y 33,980 mg de sacarosa.

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 y 33,551 mg de sacarosa.

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 (ver sección 4.4).

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.

### 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). Para mujeres con la función hepática alterada, se necesita una estrecha supervisión y, en caso de deterioro de los marcadores de la función hepática, se debe interrumpir el uso de THS (ver sección 4.4).

### Pacientes con insuficiencia renal

Climen no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal.

### 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 aparece durante la THS.

- Embarazo y lactancia.
- Cáncer de mama conocido, antecedentes personales o sospecha del mismo.
- Lesiones premalignas conocidas o sospechadas si están influidas por esteroides sexuales
- Tumores estrógeno dependientes malignos conocidos o sospecha de los mismos (p. ej: cáncer de endometrio).
- Meningioma o antecedentes de meningioma.
- Hemorragia genital sin diagnóstico establecido.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Tromboembolismo venoso (TEV) previo o actual (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. déficit de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad..
- Riesgo elevado de trombosis arterial o venosa.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Porfiria

### 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.

La evidencia relativa de los riesgos asociados a la THS en la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo riesgo absoluto en mujeres jóvenes, el balance beneficio-riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres mayores.

#### Exploración médica/ seguimiento

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 deben adaptarse a cada caso individual. 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 técnicas de imagen adecuadas, p. ej. mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada mujer. 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.

### Trastornos que requieren supervisión

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. Se debe tener en cuenta que estos cuadros pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Climen, en particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis.
- 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.
- Trastornos hepáticos (p. ej., adenoma hepático).
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular.
- Colelitiasis.
- Migraña o cefalea (grave).
- Lupus eritematoso sistémico (LES).
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación).
- Epilepsia.
- Asma.
- Otosclerosis.
- Trastornos renales.
- Esclerosis múltiple.
- Prurito.
- Corea minor.

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.

### Razones para la suspensión inmediata del tratamiento

Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento en caso de que aparezca cualquiera de las contraindicaciones descritas en la sección 4.3 y si aparece cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática

- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición por primera vez de cefalea de tipo migrañoso
- Embarazo

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.

- *Hiperplasia y carcinoma endometrial*

En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y de carcinoma endometrial aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado de riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógeno solo es de 2 a 12 veces mayor en comparación con las no usuarias, en función de la duración del tratamiento y de la dosis del estrógeno (ver sección 4.8). Después de suspender el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágeno de forma cíclica durante al menos 10 días por mes/ ciclo de 28 días o de terapia continua con combinación de estrógeno-progestágeno en mujeres no hysterectomizadas, previene el aumento de riesgo asociado a la THS con estrógeno solo.

Durante los primeros meses de tratamiento pueden producirse hemorragias por disrupción y manchado (spotting). Si estas hemorragias por disrupción o el manchado (spotting) aparecen después de algún tiempo de haber iniciado el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, deberá investigarse la causa, realizando incluso una biopsia de endometrio para descartar neoplasias endometriales malignas

- *Cáncer de mama*

En conjunto los datos muestran un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS con estrógenos-progestágenos combinados o THS con estrógenos solo, que depende de la duración del uso de THS.

#### *Terapia de estrógenos-progestágenos combinados*

El ensayo aleatorizado y controlado con placebo el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés), y un metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos coinciden en observar un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tomaban estrógenos-progestágenos combinados como THS, que se manifiesta alrededor de 3 (1-4) años después (ver sección 4.8).

#### *THS con estrógeno solo*

El ensayo WHI no mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres hysterectomizadas usuarias de THS con estrógeno solo. La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es sustancialmente menor que el observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos (ver sección 4.8).

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que después de suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de la THS. Cuando se haya usado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir más de 10 años.

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

- *Cáncer de ovario*

El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama.

Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinadas puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8).

- *Meningioma*

Se ha notificado la aparición de meningiomas (individuales y múltiples) asociados al uso de acetato de ciproterona, especialmente en dosis altas de 25 mg y superiores y durante un tiempo prolongado (ver sección 5.1). Si a una paciente se le diagnostica meningioma, se debe interrumpir todo tratamiento que contenga ciproterona, incluido Climen, como medida de precaución.

- *Tromboembolismo venoso*

La THS se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor a desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de uno de estos eventos es más probable en el primer año de THS que después (ver sección 4.8).

Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un riesgo mayor de TEV y la THS puede añadirse a este riesgo. Por tanto, la THS está contraindicada en estos pacientes (ver sección 4.3).

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, la edad avanzada, la cirugía mayor, las inmovilizaciones prolongadas, la obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), el embarazo/ periodo post-parto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

Como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de una intervención quirúrgica. En caso de inmovilización prolongada después de una intervención quirúrgica programada, se recomienda la interrupción temporal de la THS de 4 a 6 semanas antes de la operación. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un pariente de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (sólo parte de los defectos trombofílicos se identifican con el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico no relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es “grave” (p. ej. deficiencias de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de defectos) la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo del uso de THS.

Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, debe suspenderse la administración del medicamento. Se debe informar a las pacientes para que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si detectan

un posible síntoma tromboembólico (p. ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

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.

- *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 arterial coronaria (EAC)*

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados no han mostrado evidencias de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS con estrógeno solo o con combinación de estrógeno - progestágeno.

*Terapia con combinación de estrógeno-progestágeno:*

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada con estrógeno y progestágeno está ligeramente aumentado. Dado que el riesgo absoluto basal de EAC depende fundamentalmente de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógeno y progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará en edades más avanzadas.

*Estrógeno solo:*

Los datos controlados aleatorizados no han mostrado un aumento del riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas usuarias de terapia con estrógeno solo.

- *Accidente cerebrovascular isquémico*

La terapia con combinación de estrógeno-progestágeno y la terapia con estrógeno solo se asocian a un riesgo de hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o con el tiempo transcurrido desde la menopausia. No obstante, dado que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

- *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.

- *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.

- *Hepatitis C*

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir. Ver sección 4.5.

- *Otras enfermedades*

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por lo que aquellas pacientes con trastornos renales o cardíacos deben ser estrechamente vigiladas.

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.

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógeno o THS dado que, raramente, se han descrito casos de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento con estrógenos en pacientes con esta alteración.

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.

El uso de la THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan la THS continua combinada o con estrógenos solos después de los 65 años.

Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de hormona tiroidea (TBG), dando lugar a un aumento del nivel total de hormona tiroidea circulante, como refleja la PBI (determinación de yodo ligado a proteína), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuída, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres permanecen inalteradas. Las concentraciones séricas de otras proteínas fijadoras pueden también estar elevadas, entre ellas la globulina fijadora de corticoides (CBG), la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), originando un aumento de los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa permanecen inalteradas. Otras proteínas plasmáticas pueden verse aumentadas (sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario o adquirido.

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

#### Advertencias sobre excipientes

Climen contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problema de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Climen contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción 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.

Nota: La información de prescripción de medicación concomitante debe ser consultada para identificar interacciones potenciales.

##### Efectos de otros medicamentos sobre Climen

*Sustancias que aumentan el aclaramiento de las hormonas sexuales (disminución de la eficacia por inducción enzimática) por ejemplo:*

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. barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamazepina), y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y los productos que contienen el remedio a base de hierbas de San Juan (*hypericum perforatum*).

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 sangrado uterino.

La inducción enzimática se puede observar después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se ve generalmente a las pocas semanas. Tras el cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede mantenerse durante 4 semanas aproximadamente.

*Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de hormonas sexuales:*

Cuando se administran conjuntamente con hormonas sexuales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores de VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos, o progestágenos o ambos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, la información de prescripción de medicamentos concomitantes de VIH/VHC debe ser consultada para identificar interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada.

*Sustancias que disminuyen el aclaramiento de hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos):*

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4, tales como los antifúngicos azólicos (p. ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos, o progestágenos o ambos.

Las sustancias que sufren una conjugación sustancial (p. ej: paracetamol) pueden 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.

#### Efecto de la THS con estrógenos sobre otros medicamentos

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se administran conjuntamente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones. Aunque no se ha estudiado la posible interacción entre la terapia hormonal sustitutiva y la lamotrigina, es de esperar que exista una interacción similar, lo que puede dar lugar a una reducción del control de las convulsiones entre las mujeres que toman conjuntamente ambos medicamentos.

- Otras interacciones

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.4).

#### Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede influir sobre los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal 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. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal de laboratorio. Para más información ver sección 4.4.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No está indicado el uso de la THS durante el embarazo o la lactancia (ver sección 4.3).

#### Embarazo

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

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a acetato de ciproterona. Estudios en animales muestran toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a la combinación de estrógenos con otros progestágenos 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

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en los usuarios de Climen.

#### 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:

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Reacción de hipersensibilidad	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Aumento de peso, Disminución de peso		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Humor depresivo	Ansiedad, Aumento de la libido, Disminución de la libido
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos	Migraña
<b>Trastornos oculares</b>		Alteraciones visuales	Intolerancia a las lentes de contacto
<b>Trastornos cardíacos</b>		Palpitaciones	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, Náuseas	Dispepsia	Hinchazón, Vómitos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción cutánea, Prurito	Eritema nodoso, Urticaria	Hirsutismo, Acné
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Calambres musculares
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	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
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		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).

#### Riesgo de cáncer de mama

En mujeres que toman terapia combinada con estrógeno y progestágeno durante más de 5 años se ha notificado un riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta 2 veces mayor.

El aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con solo estrógenos es menor que el observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.

El nivel de riesgo depende de la duración de uso (ver sección 4.4).

Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en resultados del mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios prospectivos epidemiológicos.

#### **El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos**

#### **Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Edad al comienzo de la THS (años)</b>	<b>Incidenia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 5 años (50-54 años)*</b>	<b>Riesgo relativo</b>	<b>Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS después de 5 años</b>
<b>THS con estrógenos solo</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Estrógenos-progestágenos combinados</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

#### **Riesgo adicional calculado de cáncer de mama tras 10 años de uso en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Edad al comienzo de la THS (años)</b>	<b>Incidenia por cada 1.000 mujeres que nunca hayan usado THS en un período de 10 años (50-59 años)*</b>	<b>Riesgo relativo</b>	<b>Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS tras 10 años</b>
--	--	------------------------	--

		THS con estrógenos solo	
50	26,6	1,3	7,1
		Estrógenos-progestágenos combinados	
50	26,6	1,8	20,8

\* Tomado de las tasas de incidencia iniciales de Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

### Estudios WHI en EEUU – riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%)
<b>EEC estrógeno solo</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) *
<b>EEC+MPA estrógeno + progestágeno‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama. ‡ Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no hubo un aumento evidente en el riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue más alto que en las no usuarias.			

### Riesgo de cáncer de endometrio

- Mujeres post-menopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 por cada 1.000 mujeres con útero que no usan THS. En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS con estrógeno solo ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

En función de la duración de tratamiento con estrógeno solo y de la dosis de estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos varía entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 65 años.

La adición de un progestágeno a una terapia con estrógeno solo, durante al menos 10 días por ciclo, puede prevenir este aumento de riesgo. En el Million Women Study el uso de THS combinada (secuencial o continua) durante cinco años no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

### Cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC del 95% 1,31 - 1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se diagnosticarán alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

#### Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un aumento del riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, de 1,3 a 3 veces mayor. La aparición de uno de estos acontecimientos es más probable en el primer año del uso de terapia hormonal (ver sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI:

#### **Estudios WHI– Riesgo adicional de TEV después de 5 años de uso**

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
<b>Estrógeno solo oral*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Combinación de estrógeno-progestágeno oral</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 -4,3)	5 (1 - 13)
* Estudio en mujeres sin útero			

#### Riesgo de enfermedad arterial coronaria

El riesgo de enfermedad arterial coronaria es ligeramente mayor en usuarias de THS combinada con estrógeno y progestágeno mayores de 60 años (ver sección 4.4).

#### Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de terapias con estrógeno solo y con estrógeno-progestágeno está asociado a un riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico hasta 1,5 veces mayor. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de THS.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero al depender el riesgo basal fundamentalmente de la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en usuarias de THS aumentará con la edad, ver sección 4.4.

## Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico\* en 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

\* No se diferenció entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento con 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 a partir de los 65 años (ver sección 4.4)

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

### **4.9. Sobredosis**

La sobredosis puede causar náuseas, vómitos y puede ocurrir hemorragia por privación en algunas mujeres. No hay antídotos específicos y el tratamiento debe ser sintomático.

## **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 $\beta$ -estradiol sintético. El componente acetato de ciproterona es un derivado sintético de la hidroxiprogesterona con propiedades progestogénicas, antigonadotrópicas y antiandrogénicas.

#### Valerato de estradiol

El principio activo valerato de estradiol, un profármaco del 17 $\beta$ -estradiol sintético, 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.

## Acetato de ciproterona

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

La adición de un progestágeno disminuye de manera importante el riesgo de hiperplasia de endometrio inducido por estrógenos, en mujeres no hysterectomizadas.

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.

### Información de estudios clínicos

#### *Alivio de los síntomas de déficit de estrógenos y los patrones de sangrado*

Durante el climaterio, la reducción y finalmente la pérdida de la secreción ovárica de estradiol puede resultar en una inestabilidad de la termorregulación, 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 en las primeras semanas de tratamiento.

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

El efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea es dosis-dependiente. La protección parece ser efectiva durante el tiempo en que se continúa el tratamiento. Después de la interrupción de la THS, la masa ósea se pierde a un ritmo similar al de las mujeres no tratadas.

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.

### *Meningioma*

De acuerdo con los resultados de un estudio epidemiológico de cohortes en Francia, se ha observado una asociación dosis-dependiente acumulada entre el acetato de ciproterona y la aparición de meningioma. Este estudio se basó en datos obtenidos de la seguridad social francesa (CNAM) e incluyó a una población de 253.777 mujeres usuarias de comprimidos de ciproterona de 50 – 100 mg. Se comparó la incidencia del meningioma tratado con cirugía o radioterapia entre mujeres expuestas a acetato de ciproterona en dosis altas (dosis acumulada  $\geq 3$  g) y mujeres con ligera exposición al acetato de ciproterona (dosis acumulada  $< 3$  g). Se demostró una relación dosis-respuesta acumulada.

Dosis acumulada de acetato de ciproterona	Tasa de incidencia (en pacientes-años)	HR <sub>adj</sub> (IC del 95%) <sup>a</sup>
Ligeramente expuestas (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Expuestas a $\geq 3$ g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 a 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
más de 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Ajustado en base a la edad como variable tiempo-dependiente y al estrógeno en el momento de la inclusión

Una dosis acumulada de 12 g, por ejemplo, puede corresponder a un año de tratamiento con 50 mg/día durante 20 días cada mes.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

- Valerato de estradiol

### Absorción

El valerato de estradiol, se absorbe rápida y completamente. El éster de esteroide se desdobra 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 25  
Talco  
Estearato de magnesio  
Sacarosa  
Povidona 90  
Macrogol 6000  
Carbonato de calcio  
Glicol montanato  
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 y otras manipulaciones**

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 la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº Registro: 61.576

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

Fecha de la primera autorización: 27.04.1998

Fecha de renovación de la autorización: 27.04.2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2024

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/>.