

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Climen 2 mg compresse rivestite e 2 mg + 1 mg compresse rivestite.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita bianca contiene: estradiolo valerato 2,0 mg.

Ogni compressa rivestita rosa contiene: estradiolo valerato 2,0 mg e ciproterone acetato 1,0 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio e saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da carenza di estrogeni in donne in postmenopausa.

Prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di future fratture, che presentano intolleranze a, o controindicazioni per altri medicinali autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi (vedere paragrafo 4.4).

L'esperienza nel trattamento di donne di età superiore ai 65 anni è limitata.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Come iniziare Climen

Le pazienti con amenorrea o in postmenopausa possono iniziare il trattamento in qualsiasi momento, dopo aver escluso una gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Posologia

Assumere giornalmente una compressa bianca per i primi 11 giorni e una compressa rosa per i successivi 10 giorni. Dopo i 21 giorni di assunzione delle compresse osservare una pausa di 7 giorni, nel corso della quale, nelle donne non isterectomizzate, si manifesterà un'emorragia similmenstruale, che inizierà alcuni giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa.

Se non dovesse comparire l'emorragia durante i 7 giorni di pausa, l'uso di Climen nel ciclo successivo potrà avvenire solo dopo aver escluso una gravidanza (vedere Paragrafo 4.6).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Ogni confezione copre 21 giorni di trattamento. Una nuova confezione deve essere iniziata dopo la pausa di 7 giorni, lo stesso giorno della settimana di quella precedente.

Il trattamento va iniziato con l'assunzione della prima compressa della serie bianca, il cui alloggiamento è contraddistinto dalla parola "INIZIO".

Le compresse successive dovranno essere prelevate ogni giorno dagli alloggiamenti via via seguenti nel senso delle frecce stampate sulla confezione.

In tal modo verranno assunte prima tutte le compresse bianche e poi tutte quelle rosa.

Per agevolare il rispetto dello schema di trattamento, la confezione è dotata di un adesivo che riporta i giorni della settimana.

Questa etichetta dovrà essere applicata nell'apposito spazio sulla confezione, facendo in modo che il giorno della settimana in cui inizia il trattamento sia in corrispondenza del settore nel quale è riportata la parola "INIZIO".

Sarà così più semplice verificare la corretta assunzione giornaliera delle compresse.

Le compresse devono essere assunte intere, senza masticarle, con un po' di liquido e preferibilmente alla stessa ora del giorno.

Compresse dimenticate

In caso di dimenticanza di una compressa, questa deve essere assunta appena possibile, preferibilmente entro le successive 12-24 ore, allo scopo di evitare la comparsa di sanguinamenti intermestruali.

Se sono trascorse più di 24 ore non bisogna assumere compresse aggiuntive.

La mancata assunzione di una o più dosi può aumentare la probabilità che si verifichino sanguinamento da rottura e spotting.

Il sanguinamento di solito si manifesta durante la pausa di 7 giorni entro pochi giorni dall'assunzione dell'ultima compressa.

Per l'inizio ed il proseguimento del trattamento dei sintomi postmenopausali deve essere impiegata la dose minima efficace per la durata più breve possibile (vedere anche paragrafo 4.4).

Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti

Bambini e adolescenti

Climen non è indicato per l'uso nei bambini e negli adolescenti

Pazienti anziani

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani. Per le donne di età superiore ai 65 anni, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Climen è controindicato nelle donne con gravi malattie epatiche (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

La TOS non deve essere iniziata in presenza di una qualunque delle situazioni sotto elencate. Se una di tali condizioni dovesse comparire durante l'uso della TOS, interrompere immediatamente il trattamento.

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato
- Sanguinamento genitale non diagnosticato
- Tumori maligni o stati precancerosi estrogeno-dipendenti (ad es. carcinoma endometriale) sospetti o accertati;

- Iperplasia endometriale non trattata;
- Tromboembolismo venoso in atto o pregresso (ad es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare)

- Stati trombofilici accertati (ad es. deficit di proteina C, proteina S od antitrombina, vedere paragrafo 4.4).
- Malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (ad es. angina pectoris, infarto miocardico, ictus)

- Epatopatia acuta o anamnesi di epatopatia, fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano ritornati ai valori normali;

- Porfiria

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Climen non deve essere utilizzato come contraccettivo.

Nel trattamento dei sintomi della postmenopausa, la terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere iniziata solo per i sintomi che compromettono la qualità della vita. In ogni caso è opportuno eseguire almeno una volta all'anno un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici del trattamento, continuando la TOS solo fino a quando i benefici attesi siano superiori ai rischi.

I dati relativi ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce sono limitati. Tuttavia, in considerazione del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto rischio/beneficio per queste donne può essere più favorevole che per le donne di età più avanzata.

Esame medico e controlli successivi.

Prima di iniziare o riprendere una TOS, devono essere raccolte da parte del medico un'anamnesi familiare e personale complete. Devono inoltre essere eseguite una visita generale e ginecologica (incluso l'esame di pelvi e seno), guidate dalla storia clinica e dalle controindicazioni ed avvertenze per l'uso.

Durante il trattamento sono raccomandati controlli clinici periodici di natura e frequenza adeguate al singolo caso. Le donne devono essere istruite circa le alterazioni a carico del seno che dovranno segnalare al medico o al personale infermieristico (vedere di seguito "Carcinoma mammario"). Indagini cliniche, compreso il ricorso ad appropriati strumenti diagnostici per immagini, come la mammografia, devono essere eseguite in linea con i protocolli clinici correntemente accettati e le necessità cliniche del singolo caso.

Condizioni che richiedono un particolare controllo.

Nel caso una delle seguenti condizioni sia presente, o sia stata presente in passato, e/o sia stata aggravata dalla gravidanza o da un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere seguita strettamente. Si tenga in considerazione che queste condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Climen, in particolare:

- Leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi;
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere sotto);
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad es. eredità di primo grado per carcinoma mammario;
- Ipertensione;
- Epatopatie (ad es. adenoma epatico);
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare;
- Colelitiasi;
- Emicrania o cefalea (grave);
- Lupus eritematoso sistemico;
- Anamnesi di iperplasia endometriale (vedere sotto);
- Epilessia;
- Asma bronchiale;-
- Otosclerosi;
- Mastopatia benigna;
- Corea minor;

Indicazioni per un'immediata sospensione del trattamento.

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso nel caso venga evidenziata l'esistenza di una controindicazione e nei seguenti casi:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica.
- Aumento significativo della pressione arteriosa
- Cefalea di tipo emicranico di nuova insorgenza
- Gravidanza.

Tumori

Iperplasia e carcinoma endometriale.

Nelle donne con utero intatto il rischio di iperplasia e di carcinoma endometriale è aumentato in seguito alla somministrazione di estrogeni da soli per lunghi periodi. Il rischio di carcinoma endometriale fra le utilizzatrici di soli estrogeni aumenta da 2 a 12 volte, in funzione della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Alla cessazione del trattamento il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.

L'aggiunta ciclica di un progestinico per almeno 10 giorni per ciclo o una terapia estro-progestinica combinata nelle donne non isterectomizzate previene l'incremento del rischio associato alla TOS con soli estrogeni.

Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se tali episodi compaiono dopo qualche tempo dall'inizio della terapia, o continuano dopo la sospensione del trattamento, le cause di tali fenomeni devono essere indagate, anche mediante biopsia endometriale per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

Carcinoma mammario

L'evidenza complessiva suggerisce un aumento del rischio di tumore mammario nelle donne che assumono TOS estro-progestiniche, e forse anche a base di soli estrogeni, che dipende dalla durata di assunzione della TOS.

Terapia di associazione estro-progestinica

Lo studio randomizzato controllato verso placebo Women's Health Initiative (WHI) e gli studi epidemiologici sono concordi nel rilevare un aumentato rischio di tumore mammario nelle donne che assumono TOS estro-progestiniche, che si manifesta dopo circa 3 anni di utilizzo (vedere sezione 4.8).

Terapia solo estrogenica

- Lo studio WHI non ha rilevato un aumento del rischio di carcinoma mammario nelle donne isterectomizzate che fanno uso di TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno riportato un modesto aumento nel rischio di avere diagnosticato un cancro al seno che è sostanzialmente più basso rispetto a quello rilevato nelle utilizzatrici di combinazioni estro-progestiniche (vedere paragrafo 4.8).

L'aumento del rischio si manifesta dopo alcuni anni di trattamento, ma ritorna alla situazione di base entro qualche anno (al massimo cinque) dopo la sospensione del trattamento.

La terapia ormonale sostitutiva, specialmente le associazioni estro-progestiniche, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può rendere più difficile l'individuazione radiologica di un eventuale tumore mammario.

Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o di estrogeni più progestinici; tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa.

Alcuni altri studi, incluso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso di una TOS combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

Tumori epatici

Dopo l'uso di sostanze ormonali come quelle contenute nei prodotti per la TOS sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori provocano emorragia intraddominale pericolosa per la vita.

Tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un rischio da 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare.

Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).

Le pazienti con stati trombofilici accertati hanno un maggior rischio di TEV e la TOS può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in tali pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio della TEV generalmente riconosciuti includono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, un intervento chirurgico maggiore, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI > 30 kg/m²), la gravidanza/periodo postpartum, il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) ed il cancro. Non c'è consenso sul possibile ruolo delle varici venose nella TEV.

Come per tutti i pazienti operati, devono essere considerate delle misure profilattiche per prevenire gli episodi di TEV post operatorio. Quando si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di un intervento di chirurgia elettiva è raccomandabile interrompere temporaneamente la TOS tra 4 e 6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non deve essere ripreso finché la donna non abbia completamente ripreso la mobilità.

In assenza di un'anamnesi personale di TEV, alle donne con un parente di primo grado con storia di trombosi in giovane età si può proporre di sottoporsi a screening, dopo averle informate delle sue limitazioni (lo screening consente di identificare solo una parte dei difetti trombofilici). Se viene identificato un difetto trombofilico che segrega con la trombosi in un familiare, o se il difetto è "grave" (ad es. deficit di antitrombina, di proteina S, di proteina C, o una combinazione di difetti) la TOS è controindicata.

Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono un accertamento accurato del rapporto beneficio-rischio della TOS.

Se si sviluppa TEV dopo l'inizio della terapia il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvertite di mettersi in contatto con il medico immediatamente in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolismo venoso (ad es. arto inferiore gonfio e dolente, improvviso dolore toracico, dispnea).

Malattia coronarica (CAD)

Gli studi randomizzati controllati non evidenziano alcuna protezione nei confronti dell'infarto del miocardio nelle donne con o senza coronaropatia che abbiano ricevuto TOS estro-progestinica o a base di soli estrogeni.

Terapia di associazione estro-progestinica

Il rischio relativo di coronaropatia durante l'uso di TOS estro-progestinica è lievemente aumentato. Poiché il rischio assoluto di base è in gran parte dipendente dall'età, il numero di casi aggiuntivi di coronaropatia dovuti all'uso di estro-progestinici è molto piccolo nelle donne sane da poco in menopausa, ma aumenta in età più avanzata.

Terapia a base di soli estrogeni

Gli studi randomizzati controllati non hanno evidenziato un aumento del rischio di coronaropatia nelle donne isterectomizzate che fanno uso di terapia a base di soli estrogeni.

Ictus ischemico

Le terapie estro-progestiniche e a base di soli estrogeni sono associate ad un aumento del rischio di ictus ischemico che può essere pari a 1,5 volte. Il rischio relativo non si modifica con l'età o il tempo trascorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio assoluto di base è in gran parte dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che fanno uso di TOS aumenterà con l'avanzare dell'età (vedere paragrafo 4.8).

Altre condizioni.

- Poiché l'assunzione di estrogeni può comportare una ritenzione di liquidi, è opportuno tenere sotto controllo le pazienti affette da alterata funzionalità renale o cardiaca. Le pazienti con insufficienza renale terminale devono essere tenute sotto stretto controllo, dato che si può prevedere un aumento della concentrazione ematica dei principi attivi di Climen.
- Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere tenute sotto stretto controllo medico durante la terapia estrogenica o la TOS, poiché in questa condizione sono stati descritti rari casi di aumenti imponenti dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite a seguito di terapia estrogenica.
- Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante gli ormoni tiroidei, con conseguente aumento degli ormoni tiroidei totali in circolo, misurati come PBI (iodio legato alle proteine), T4 (metodo su colonna o RIA) o T3 (metodo RIA). La captazione su resina della T3 è ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T4 e T3 non vengono modificate. Altre proteine leganti, come la corticoglobulina (CBG) e la globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG), possono essere aumentate e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le frazioni ormonali libere o biologicamente attive rimangono immutate. Anche altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
- La TOS non migliora la funzione cognitiva. Vi sono prove di un rischio aumentato di probabile demenza nelle donne che iniziano ad utilizzare una terapia di associazione o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni. Non è noto se questi risultati siano applicabili anche a donne più giovani in postmenopausa o ad altri prodotti per la terapia ormonale sostitutiva.
- Non è stata confermata una associazione tra l'uso della terapia ormonale sostitutiva e l'insorgenza di ipertensione. In donne che assumevano la terapia ormonale sostitutiva sono stati riportati aumenti modesti della pressione arteriosa, ma aumenti clinicamente significativi sono rari. Tuttavia, se in singoli casi si sviluppa ipertensione clinicamente significativa durante l'uso della TOS, si deve considerare l'interruzione della terapia. (vedere paragrafo "condizioni che richiedono un particolare controllo")
- Sebbene la TOS possa avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano la TOS. Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate durante l'assunzione di Climen.
- Se la paziente è affetta da prolattinoma è necessario uno stretto controllo da parte del medico (che comprenda la periodica misurazione dei livelli di prolattina).
- Durante la TOS, alcune pazienti possono sviluppare manifestazioni indesiderate di stimolazione estrogenica, come il sanguinamento uterino anormale. Un sanguinamento uterino anormale frequente o persistente durante il trattamento è un'indicazione per una valutazione dell'endometrio. Se, nonostante il trattamento, le irregolarità mestruali persistono, deve essere esclusa la presenza di patologie organiche, ricorrendo ad idonee tecniche diagnostiche.
- I fibroidi uterini (miomi) possono aumentare di dimensioni sotto l'influenza degli estrogeni. In tale evenienza, il trattamento deve essere interrotto.
- Qualora, durante il trattamento, si osservi una riattivazione dell'endometriosi, si raccomanda di interrompere la terapia.

- Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con una storia di cloasma gravidico. Le donne con una tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette mentre assumono il medicinale.
- Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Informazioni su alcuni eccipienti di Climen

Climen contiene lattosio: le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

Climen contiene saccarosio: le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio/galattosio o da insufficienza di sucralasi/isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: le informazioni riguardanti l'uso di medicinali concomitanti devono essere consultate per identificare delle potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Climen

Sostanze che aumentano la clearance degli ormoni sessuali (efficacia ridotta per induzione enzimatica)

Il metabolismo di estrogeni e progestinici può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, particolarmente il citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad es. barbiturici, fenitoina, primidone, carbamazepina) e gli antifettivi (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) ed eventualmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*).

In rari casi sono stati osservati livelli di estradiolo ridotti con l'uso concomitante di alcuni antibiotici (ad esempio, penicilline e tetracicline).

Clinicamente, un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può determinare effetti ridotti e variazioni nel profilo dei sanguinamenti uterini.

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può durare per circa 4 settimane.

Sostanze con effetti variabili sulla clearance degli ormoni sessuali

Quando co-somministrati con gli ormoni sessuali, molte combinazioni di inibitori delle proteasi HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse combinazioni con gli inibitori HCV possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici o di entrambi. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante in alcuni casi.

Perciò, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione dei medicinali per HIV/HCV assunti in concomitanza per identificare potenziali interazioni e qualsiasi possibile raccomandazione correlata.

Sostanze che diminuiscono la clearance degli ormoni sessuali (inibitori enzimatici)

Inibitori forti o moderati del CYP3A4 come gli antifungini azolici (es. fluconazolo itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo), verapamil, macrolidi (es. claritromicina, eritromicina), diltiazem e il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche del progestinico o dell'estrogeno o di entrambi.

Sostanze che subiscono una sostanziale coniugazione (ad esempio il paracetamolo) possono aumentare la biodisponibilità dell'estradiolo per inibizione competitiva del sistema di coniugazione durante l'assorbimento.

In singoli casi il fabbisogno di antidiabetici orali o insulina può modificarsi come risultato dell'effetto della TOS sulla tolleranza al glucosio.

Altre forme di interazione

Esami di laboratorio

L'uso di steroidi sessuali può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, inclusi i parametri biochimici relativi alla funzione epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (trasportatrici), come la globulina che lega i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. I cambiamenti rimangono generalmente nei normali intervalli di laboratorio. Per maggiori informazioni vedere sezione 4.4, "Altre condizioni".

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Climen è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Se si instaura una gravidanza durante il trattamento con Climen, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Dati clinici su un numero limitato di gravidanze esposte non indicano effetti avversi del ciproterone acetato sul feto (vedere paragrafo 5.3). I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici disponibili indicano che l'esposizione accidentale del feto ad associazioni di estrogeni e progestinici non determina effetti teratogeni o fetotossici.

Allattamento

Climen è controindicato durante l'allattamento. Piccole quantità di ormoni sessuali possono essere escrete nel latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare ed usare macchinari. Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari nelle utilizzatrici di Climen.

4.8 Effetti indesiderati

I più gravi effetti indesiderati associati con la terapia ormonale sostitutiva sono elencati nel paragrafo 4.4.

Altri effetti indesiderati riportati nelle utilizzatrici di TOS (dati post-marketing), ma per i quali l'associazione con Climen non è stata confermata né smentita, sono:

Classificazione per sistemi e organi MedDRA v. 8.0	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non-comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Disturbi del sistema		Reazione di	

Immunitario		ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento/diminuizione di peso		
Disturbi psichiatrici		Umore depresso	Ansia, aumento/diminuizione della libido
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro	Emicrania
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi	Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie cardiache		Palpitazioni	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea	Dispepsia	Flatulenza, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito	Eritema nodoso, orticaria	Irsutismo, acne,
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Crampi muscolari
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento uterino/vaginale, incluso lo spotting (le irregolarità mestruali di solito tendono a scomparire con la prosecuzione del trattamento)	Dolore al seno, dolorabilità mammaria,	Dismenorrea, secrezione vaginale, sindrome simil premenstruale, ingrossamento del seno
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema	Affaticamento

Si è utilizzato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una specifica reazione avversa, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Rischio di carcinoma mammario

- Nelle donne che assumano una terapia estro-progestinica per più di 5 anni è riportato un incremento del rischio di avere diagnosticato un carcinoma mammario, che può arrivare a essere doppio rispetto alle non utilizzatrici.
- L'incremento del rischio nelle utilizzatrici di terapie a base di soli estrogeni è nettamente inferiore a quello osservato nelle utilizzatrici di associazioni estro-progestiniche.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).
- Vengono riportati sotto i risultati dello studio controllato da placebo (studio WHI) e dello studio epidemiologico (MWS) di dimensioni più vaste.

Million Women Study – Rischio aggiuntivo stimato di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni) Numero di casi per 1000 non utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni* Rischio relativo & 95%CI# Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)

TOS a base di soli estrogeni			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Associazioni estro-progestiniche			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Tratto dai tassi d'incidenza di base nei paesi sviluppati
 # Rischio relativo complessivo. Il rischio relativo non è costante, ma aumenta con la durata d'uso.
 Nota: Poiché l'incidenza di base di carcinoma mammario differisce nei diversi paesi europei, il numero di casi aggiuntivi cambierà proporzionalmente.

Studi US WHI – Rischio aggiuntivo di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
TOS a base di soli estrogeni (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)**
Associazioni estro-progestiniche (CEE+MPA)‡			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

‡ Quando l'analisi veniva ristretta alle donne che non avevano fatto uso di TOS prima dello studio non si rilevava incremento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era più elevato che nelle non utilizzatrici.

** Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mostrato incremento del rischio di carcinoma mammario.

Rischio di carcinoma dell'endometrio

Donne in postmenopausa con l'utero

Il rischio di carcinoma endometriale è pari a circa 5 casi su 1000 donne con l'utero che non usano TOS. Nelle donne con l'utero l'uso di TOS a base di soli estrogeni non è consigliato, poiché aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

In funzione della durata d'uso di soli estrogeni e della dose di estrogeni, l'incremento del rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici varia fra 5 e 55 casi aggiuntivi per 1000 donne fra i 50 ed i 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 10 giorni per ciclo può prevenire questo aumento di rischio. Nel Million Women Study, l'uso di TOS estro-progestinica (sequenziale o combinata) non ha aumentato il rischio di carcinoma endometriale (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estro-progestinici è stato associato a un lieve aumento del rischio di una diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

Rischio di tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un aumento di rischio relativo da 1,3 a 3 volte di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile durante il primo anno di utilizzo (vedere paragrafo 4.4). Vengono riportati sotto i risultati degli studi WHI:

Studi WHI – Rischio aggiuntivo di TEV dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
TOS orale a base di soli estrogeni[§]			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Associazioni estrogeno-progestiniche orali			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

[§] Studio in donne senza utero

Rischio di coronaropatia

Il rischio di coronaropatia è leggermente aumentato nelle utilizzatrici di TOS estrogeno-progestiniche di età superiore ai 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

L'uso di terapie a base di soli estrogeni o estrogeno-progestiniche è associato a un incremento del rischio relativo di ictus ischemico che può arrivare a 1,5 volte. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.

Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'uso. Tuttavia, poiché il rischio di base è fortemente dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che usano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.4)

Studi WHI combinati – Rischio aggiuntivo di ictus ischemico[§] dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

[§] Non è stata fatta distinzione fra ictus ischemico ed emorragico.

Sono stati riportati altri effetti indesiderati con l'uso di estrogeno-progestinici:

- Colecistopatie.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, porpora vascolare.
- Probabile demenza dopo i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4)
- Nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare nausea e vomito e l'insorgenza di sanguinamenti da sospensione in alcune donne. Non esistono antidoti specifici ed il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati sequenziali estroprogestinici;

Codice ATC: G03FB

Climen contiene l'estrogeno estradiolo valerato, precursore del 17 β -estradiolo umano naturale. Il ciproterone acetato è un derivato sintetico dell'idrossiprogesterone con proprietà progestiniche, antigonadotrope e antiandrogene.

Estadiolo valerato:

Il principio attivo, 17 β -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo umano endogeno. Esso compensa la perdita di produzione estrogenica nelle donne in menopausa ed allevia i sintomi menopausali.

Gli estrogeni prevengono la perdita di tessuto osseo che segue la menopausa o l'ovariectomia.

Durante la sindrome menopausale può verificarsi instabilità della termoregolazione, che causa vampate di calore associate a disturbi del sonno e sudorazione eccessiva. Segni di involuzione della pelle e delle mucose (specialmente della regione urogenitale) possono essere positivamente influenzati. Meno specifici, ma spesso citati come parte della sindrome menopausale, sono sintomi come disturbi anginosi, palpitazioni, irritabilità, nervosismo, mancanza di energia e di capacità di concentrazione, smemoratezza, perdita della libido, dolori articolari e muscolari. La TOS allevia molti di questi sintomi da carenza di estradiolo nella donna in menopausa.

Ciproterone acetato:

poiché gli estrogeni promuovono la crescita dell'endometrio, la somministrazione di estrogeni non contrastati aumenta il rischio di iperplasia endometriale indotto dagli estrogeni nelle donne non isterectomizzate.

L'aggiunta di un progestinico riduce fortemente tale rischio nelle donne non isterectomizzate.

Informazioni da studi clinici

- **Sollievo dei sintomi da carenza estrogenica e profilo dei sanguinamenti**

Sollievo dai sintomi menopausali è stato ottenuto durante le prime settimane di trattamento.

- **Prevenzione dell'osteoporosi**

- La carenza di estrogeni in menopausa è associata ad un aumento del ricambio osseo ed un declino della massa ossea.

- L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose-dipendente. La protezione sembra essere efficace finché si continua il trattamento. Quando la TOS viene interrotta, la massa ossea diminuisce ad una velocità simile a quella delle donne non trattate.

- Dallo studio WHI e dagli studi sottoposti a meta-analisi emerge che l'uso della TOS, con soli estrogeni o con estro-progestinici, da parte di donne prevalentemente sane, riduce il rischio di fratture d'anca, vertebrali e di altre fratture osteoporotiche. La TOS può anche prevenire le fratture in donne con bassa densità ossea e/o osteoporosi conclamata, ma ci sono evidenze limitate di ciò.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Estradiolo valerato

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'estradiolo valerato è rapidamente e completamente assorbito. L'estere dello steroide è scisso in estradiolo e acido valerico durante l'assorbimento ed il primo passaggio epatico.

Nello stesso tempo l'estradiolo è soggetto ad ulteriore metabolismo, ad esempio a estrone, estriolo ed estrone solfato.

Solo circa il 3% dell'estradiolo si rende biodisponibile dopo somministrazione orale di estradiolo valerato. L'assunzione di cibo non influisce sulla biodisponibilità dell'estradiolo.

Distribuzione

Concentrazioni massime di estradiolo nel siero di circa 30 pg/ml vengono generalmente raggiunte tra 4 e 9 ore dopo l'assunzione. Entro 24 ore dall'assunzione della compressa i livelli sierici di estradiolo si riducono fino a concentrazioni di circa 15 pg/ml.

L'estradiolo si lega all'albumina e alla globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG). La frazione libera nel siero è di circa l'1-1,5%, mentre quella legata alla SHBG è del 30-40%.

Il volume apparente di distribuzione dell'estradiolo dopo una singola somministrazione endovenosa è di circa 1 l/kg.

Metabolismo

Dopo la scissione dell'estradiolo valerato esogeno, il metabolismo del farmaco segue le vie metaboliche dell'estradiolo endogeno. L'estradiolo è metabolizzato prevalentemente nel fegato ma anche in sede extraepatica, ad esempio nell'intestino, nel rene, nei muscoli scheletrici e negli organi bersaglio. Questi processi comportano la formazione di estrone, estriolo, catecolestrogeni e dei solfo- e glucurono-coniugati di questi composti, la cui attività estrogenica è nettamente inferiore o del tutto assente.

Eliminazione

La clearance sierica totale dell'estradiolo in seguito a somministrazione endovenosa singola mostra un'ampia variabilità, essendo compresa fra i 10 e i 30 ml/min/kg. Una parte dei metaboliti dell'estradiolo è escreta nella bile ed è soggetta a circolazione entero-epatica.

L'escrezione finale dei metaboliti dell'estradiolo avviene principalmente nelle urine sotto forma di solfati e glucuronidi.

Stato stazionario

Rispetto alla dose singola, si prevedono livelli sierici di estradiolo circa doppi dopo somministrazione ripetuta. In media, la concentrazione di estradiolo varia tra 30 pg/ml (livelli minimi) e 60 pg/ml (livelli massimi). L'estrone, metabolita a bassa attività estrogenica, raggiunge concentrazioni sieriche circa 8 volte più alte, mentre l'estrone solfato raggiunge approssimativamente concentrazioni 150 volte più elevate. Dopo l'interruzione del trattamento, livelli pre-trattamento di estradiolo ed estrone vengono raggiunti in 2-3 giorni.

Ciproterone acetato

Assorbimento

Dopo assunzione orale, il ciproterone acetato è completamente assorbito in un ampio intervallo di dosi. La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione orale è pari a circa l'88%.

Distribuzione

Dopo ingestione di 1 mg di CPA livelli sierici massimi di circa 8 ng/ml vengono raggiunti dopo 1-2 ore. In seguito i livelli sierici del farmaco diminuiscono in due fasi di distribuzione caratterizzate da emivite di 0,8 ore e 2,3 giorni.

Il ciproterone acetato è pressoché esclusivamente legato all'albumina sierica. Circa il 3,5-4% della concentrazione totale della sostanza è presente in forma libera. Poiché il legame alle proteine non è specifico, modificazioni nei livelli di SHBG non influenzano la farmacocinetica del CPA.

Metabolismo

Il CPA è metabolizzato attraverso diverse vie, che comprendono idrossilazioni e coniugazioni. Il metabolita principale nel siero umano è il 15 β -idrossiderivato.

Eliminazione

La clearance totale del CPA dal siero è di 3,6 ml/min/kg. Parte della dose è escreta immodificata con la bile.

La maggior parte della dose è escreta sotto forma di metaboliti con un rapporto urine/bile di 3:7 e con un'emivita di 1,9 giorni. I metaboliti vengono eliminati dal plasma con un'emivita di 1,7 giorni.

Stato stazionario

In considerazione della lunga emivita nel siero, durante un ciclo di trattamento è da attendersi un accumulo di CPA di un fattore 2-2,5.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Estradiolo valerato

Il profilo di tossicità dell'estradiolo valerato è ben noto. Non ci sono dati preclinici di rilevanza per il prescrittore in aggiunta a quelli già inclusi nelle precedenti sezioni.

Ciproterone acetato

I dati preclinici del ciproterone acetato non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

Genotossicità e carcinogenicità

Gli studi di genotossicità di riconosciuta validità condotti sul ciproterone acetato hanno dato risultati negativi. Ulteriori test su epatociti di ratto e scimmia, ed anche su epatociti umani isolati a fresco, hanno comunque mostrato che il ciproterone acetato è in grado di formare addotti con il DNA e di incrementare l'attività di riparazione del DNA, mentre il livello di addotti di DNA nelle cellule epatiche di cane è risultato estremamente basso.

Tale formazione di addotti di DNA si è verificata in seguito ad un'esposizione che può essere raggiunta anche alle posologie usualmente impiegate in terapia. Le conseguenze in vivo del trattamento con ciproterone acetato sono state un'aumentata incidenza di lesioni epatiche focali, eventualmente pre-neoplastiche, in cui gli enzimi cellulari risultavano alterati, nei ratti femmina, ed un aumento della frequenza di mutazione in ratti transgenici recanti un gene batterico come bersaglio per le mutazioni. L'esperienza clinica e i risultati degli studi epidemiologici non supportano ad oggi un'aumentata incidenza di tumori epatici nell'uomo. Studi sulla cancerogenicità del ciproterone acetato nei roditori non hanno evidenziato alcuna potenzialità cancerogena specifica.

E' bene comunque tenere presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormonodipendenti.

Embriotossicità/teratogenicità

La somministrazione di ciproterone acetato ad alte dosi durante la fase ormono-sensibile di differenziazione degli organi genitali ha dato luogo a segni di femminilizzazione dei feti maschi. L'osservazione di neonati maschi che erano stati esposti in utero al ciproterone acetato non ha mostrato segni di femminilizzazione. Tuttavia, la gravidanza è una controindicazione all'uso di Climen.

Nel loro insieme i dati disponibili non pongono alcuna riserva all'impiego clinico di Climen, purché ci si attenga ai dosaggi raccomandati ed alle indicazioni previste.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti comuni ai due tipi di compresse rivestite (bianche e rosa):

lattosio, amido di mais, povidone 25.000, talco, magnesio stearato, saccarosio, povidone 700.000, macrogol 6.000, calcio carbonato, cera E.

Eccipienti aggiuntivi delle compresse rivestite rosa:
glicerolo 85%, titanio diossido, ferro ossido giallo, ferro ossido rosso.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio contenente 21 compresse rivestite (11 di colore bianco + 10 di colore rosa).
1 Astuccio contenente 1 blister da 21 compresse rivestite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 - 20156 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“2 mg compresse rivestite e 2 mg + 1 mg compresse rivestite” 11 compresse di estradiolo valerato e 10 compresse di estradiolo valerato + ciproterone acetato in blister PVC/AL AIC n. 028033013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12.12.1996/12.12.2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO