



Cliane®

estradiol acetato de noretisterona

Informação importante! Leia com atenção!

Forma farmacêutica:

Comprimido revestido

Apresentação:

Cartucho com 1 blíster-calendário com 28 comprimidos revestidos

Uso Adulto

Composição:

Cada comprimido revestido contém 2 mg de estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona. Excipientes: lactose, amido, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, pigmento de óxido de ferro vermelho

Informações à paciente:

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade, o conteúdo e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

Leia com atenção as informações presentes na bula antes de usar o produto, pois ela contém informações sobre os benefícios e os riscos associados ao uso de terapia hormonal. Você também encontrará informações sobre o uso adequado do medicamento e sobre a necessidade de consultar o seu médico regularmente. Converse com o seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

Ação esperada do medicamento

Cliane® é um medicamento destinado à terapia de reposição hormonal (TRH), para alívio dos sintomas associados à menopausa e prevenção da osteoporose. Converse com seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da umidade.

Prazo de validade

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa.

Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação

“Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.”
“Informar ao médico se está amamentando.”
O medicamento é contraindicado para mulheres grávidas. Se ocorrer gravidez durante a utilização de Cliane®, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. O uso de TRH é contraindicado durante a amamentação, pois pequenas quantidades de hormônios sexuais podem ser excretadas no leite materno.

Cuidados de administração e modo de usar

Siga rigorosamente o procedimento indicado, pois o não-cumprimento pode ocasionar falhas na obtenção dos resultados.

“Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre o horário, as doses e a duração do tratamento.”

Se você está começando sua primeira cartela de Cliane® e não utilizou outra terapia hormonal anteriormente, você pode iniciar o uso de Cliane® a qualquer momento. Se você está começando sua primeira cartela de Cliane® e utilizou outra terapia hormonal anteriormente, você deve seguir umas das opções a seguir:
- Se você estiver mudando de um produto combinado contínuo (todos os comprimidos da cartela são da mesma cor), você pode iniciar o uso de Cliane® a qualquer momento.
- Se você estiver mudando de uma TRH contínua sequencial ou cíclica (os comprimidos da cartela são de pelo menos duas cores diferentes), você deve completar o ciclo atual da terapia utilizada antes de iniciar o uso de Cliane®.

Respeite a orientação do seu médico quanto ao dia de início do tratamento. O emprego deste produto é adequado apenas para mulheres cuja última menstruação natural tenha ocorrido há, pelo menos, um ano.

Para facilitar o seu controle da ingestão diária do comprimido, os dias da semana encontram-se impressos em cada cartela de Cliane®. Inicie com o comprimido assinalado com o dia da semana correspondente, seguindo a direção das setas até o término da cartela.

Ingerir um comprimido por dia com ajuda de pequena quantidade de líquido, sem mastigar e de preferência sempre à mesma hora do dia.

O tratamento é contínuo, isto é, após terminar a primeira cartela (28 comprimidos), deve-se começar a próxima no dia seguinte.

► Comprimidos esquecidos

Se ocorrer o esquecimento da tomada de um comprimido, deve-se ingeri-lo o quanto antes. Se o atraso for de mais de 24 horas, nenhum comprimido adicional deve ser ingerido. Pode ocorrer sangramento se houver o esquecimento de vários comprimidos.

► Informações adicionais para populações especiais:

- Crianças e adolescentes
Cliane® não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.
- Pacientes idosas

Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas.

cardíaco e/ou derrame; história atual ou anterior de trombose (formação de coágulo sanguíneo) nos vasos sanguíneos das pernas (trombose venosa profunda) ou dos pulmões (embolia pulmonar); alto risco de trombose venosa ou arterial (coágulo sanguíneo); níveis muito elevados de um tipo especial de gordura (triglicérides) no sangue; hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Cliane®.

Se qualquer uma dessas condições surgir pela primeira vez durante a terapia de reposição hormonal, descontinue o uso imediatamente e consulte seu médico.

Precauções

Antes de iniciar ou reiniciar o tratamento, devem ser realizados exames clínico geral e ginecológico detalhados (incluindo mamas e citologia cervical), além de uma avaliação da história clínica da paciente.

Seu médico irá discutir com você os benefícios e os riscos do uso de Cliane®. Ele irá verificar, por exemplo, se você tem risco mais elevado de trombose devido a uma combinação de fatores. Neste caso, o risco pode ser ainda maior.

Em caso de suspeita ou presença de doença no fígado, a função hepática deve ser monitorada regularmente.

Em caso de presença de adenoma no lóbulu anterior da glândula pituitária, é necessário acompanhamento médico rigoroso, incluindo avaliação periódica dos níveis de prolactina.

Durante o tratamento, consulte o médico em intervalos regulares para submeter-se a exames de controle.

Cliane® não é um contraceptivo oral. Se necessário, devem ser utilizadas medidas adequadas não-hormonais para evitar a possibilidade de gravidez, com exceção dos métodos de ritmo (tabelinha) e da temperatura.

Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), hormônios utilizados na terapia de reposição hormonal (TRH), sugerem que o risco de ocorrência de ataque cardíaco (infarto do miocárdio) pode aumentar um pouco no primeiro ano de uso destas substâncias. Este risco não foi observado em um grande estudo clínico realizado somente com estrogênios equinos conjugados (EEC). Em dois grandes estudos clínicos realizados com estes hormônios, o risco de ocorrer derrame aumentou em 30 a 40%.

Embora este estudo não tenha sido feito com Cliane®, não se deve usar este medicamento para evitar doença cardíaca ou derrame.

Se a TRH for utilizada na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo, deve-se manter cuidadosa supervisão, portanto, informe seu médico se você tem:

- **risco aumentado de trombose (formação de coágulo sanguíneo) nas veias.** Este risco aumenta com a idade podendo ser maior nos seguintes casos: se você ou algum familiar direto já teve trombose nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões, se você está acima do peso e se você tem veias varicosas. Se você já usa Cliane®, informe seu médico com antecedência sobre qualquer hospitalização ou cirurgia programada devido ao risco de trombose venosa profunda que pode aumentar temporariamente como resultado de uma operação, ferimentos graves ou imobilização.
- fibroides uterinos;
- presença ou história de endometriose (presença de tecido de revestimento do útero, onde normalmente não seria encontrado);
- doença do fígado ou da vesícula biliar;
- icterícia durante a gravidez ou durante o uso prévio de esteróides sexuais;
- diabetes;
- níveis elevados de triglicérides (um tipo especial de gordura do sangue);
- pressão alta;
- presença ou história de cloasma (pigmentação marrom-amarelada na pele). Neste caso, evite a exposição excessiva ao sol ou à radiação ultravioleta;
- epilepsia;
- dor nas mamas ou mamas com nódulos (doença benigna da mama);
- asma;
- enxaqueca;
- porfiria (doença hereditária);
- surdez hereditária (otosclerose);
- lupus eritematoso sistêmico (doença inflamatória crônica);
- presença ou história de coreia menor (doença que provoca movimentos incomuns);
- episódios de inchaço em partes do corpo como nas mãos, pés, face, vias aéreas, causados por angioedema hereditário. O hormônio estradiol do Cliane® pode induzir ou intensificar estes sinais e sintomas de angioedema hereditário;
- 65 anos ou mais quando a TRH for iniciada, pois há evidências limitadas de estudos clínicos que mostram que o tratamento hormonal pode aumentar o risco de perda significativa de habilidades intelectuais como capacidade de memória (demência).

► TRH e o câncer

- Câncer endometrial
O risco de câncer na camada de revestimento do útero (câncer endometrial) aumenta quando estrogênios são utilizados isoladamente por períodos prolongados. O progestógeno de Cliane® diminui esse risco.

- Câncer de mama
O câncer de mama tem sido diagnosticado com frequência um pouco maior entre as usuárias de TRH por vários anos. O risco aumenta com a duração do tratamento, e pode ser menor ou até neutro com produtos contendo somente estrogênio. Quando se interrompe o uso de TRH, este risco aumentado desaparece em poucos anos.

Aumentos similares nos diagnósticos de câncer de mama são observados, por exemplo, em casos de atraso da menopausa natural, ingestão de bebida alcoólica ou obesidade.

A TRH pode alterar a imagem da mamografia (aumentando a densidade de imagens das mamas mamográficas). Isto é difícil de detectar na mamografia de câncer em alguns casos. Desta maneira, seu médico pode optar pelo uso de outras técnicas de exame para detecção de câncer de mama.

- Tumor no fígado
Em casos raros foram observados tumores benignos de fígado e, mais raramente, tumores malignos de fígado durante ou após o uso de hormônios como os contidos em Cliane®. Em casos isolados, estes tumores podem causar sangramento. Embora esses eventos sejam extremamente improváveis, informe seu médico se ocorrer quaisquer distúrbios abdominais incomuns que não desapareçam em um curto espaço de tempo.

Atente imediatamente ao médico, pois podem ser motivos para descontinuação do tratamento: aparecimento pela primeira vez de dores de cabeça do tipo enxaqueca, piora de enxaqueca preexistente ou dores de cabeça com frequência e intensidade não-habituais; perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo: da visão ou da audição) e inflamação das

Informe seu médico se você tem 65 anos ou mais (vide item “Precauções”).

- Pacientes com disfunção hepática
Cliane® não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática. Cliane® é contraindicado em mulheres com doença hepática grave (vide item “Contraindicações”).

- Pacientes com disfunção renal
Cliane® não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção renal. Dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajuste de dose nesta população de pacientes.

Interrupção do tratamento

“Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.”

Reações adversas

“Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.”
As reações adversas mais graves que estão associadas à utilização da terapia de reposição hormonal estão citadas no item “Precauções”.

Outros sintomas, que podem ou não serem causados pela TRH, e que em alguns casos são provavelmente sintomas do climatério, foram reportados em usuárias submetidas a diferentes produtos para TRH:

<i>Classificação por sistema corpóreo MedDRA v.8.0</i>	<i>Frequente (≥ 1/100, <1/10)</i>	<i>Pouco frequente (≥ 1/1.000, < 1/100)</i>	<i>Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)</i>
<i>Distúrbios no sistema imunológico</i>		<i>Reação alérgica</i>	
<i>Distúrbios metabólicos e nutricionais</i>	<i>Aumento ou diminuição do peso corporal</i>		
<i>Distúrbios psiquiátricos</i>		<i>Estados depressivos</i>	<i>Ansiedade, diminuição ou aumento do desejo sexual (libido)</i>
<i>Distúrbios no sistema nervoso</i>	<i>Dor de cabeça</i>	<i>Tontura</i>	<i>Enxaqueca</i>
<i>Distúrbios nos olhos</i>		<i>Distúrbios visuais</i>	<i>Intolerância às lentes de contato</i>
<i>Distúrbios cardíacos</i>		<i>Palpitações</i>	
<i>Distúrbios gastrintestinais</i>	<i>Dor abdominal, náusea</i>	<i>Má digestão</i>	<i>Distensão abdominal, vômito</i>
<i>Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos</i>	<i>Erupção cutânea, coceira</i>	<i>Eritema nodoso, urticária</i>	<i>Acne, crescimento excessivo de pelos</i>
<i>Distúrbios no sistema músculo-esquelético e tecido conectivo</i>			<i>Cãibras musculares</i>
<i>Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas</i>	<i>Sangramento uterino/ vaginal, incluindo gotejamento (as irregularidades do sangramento geralmente desaparecem com a continuação do tratamento)</i>	<i>Dor e hipersensibilidade dolorosa nas mamas</i>	<i>Dismenorreia, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, aumento das mamas</i>
<i>Distúrbios e condições gerais do local da administração</i>		<i>Edema</i>	<i>Fadiga</i>

Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado (versão 8.0) para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

Em mulheres com episódios de inchaço em partes do corpo como nas mãos, pés, face, vias aéreas que são causados por angioedema hereditário, o hormônio estradiol do Cliane® pode induzir ou intensificar estes sinais e sintomas de angioedema hereditário (Veja o item “Precauções”).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

“Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.”

Não utilize contraceptivos hormonais. Consulte seu médico quanto a métodos contraceptivos, se necessário.

Alguns medicamentos podem interferir com a terapia de reposição hormonal. Incluem-se aqueles usados para o tratamento da epilepsia (por exemplo, hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina), tuberculose (por exemplo, rifampicina), alguns antibióticos para outros tipos de infecção (por exemplo, penicilinas e tetraciclina) e analgésico (por exemplo, paracetamol). É possível que ocorra interação também com oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina.

Em pacientes diabéticas, pode ser necessário alterar a dose da medicação anti-diabética.

A ingestão excessiva de bebidas alcoólicas durante a terapia de reposição hormonal pode interferir no tratamento.

O uso de terapia de reposição hormonal (TRH) pode afetar os resultados de certos exames laboratoriais. Informe ao seu médico ou a equipe do laboratório que você está utilizando TRH.

Contraindicações

Cliane® é contraindicado em caso de gravidez ou amamentação; sangramento vaginal de causa desconhecida; presença ou suspeita de câncer de mama; presença ou suspeita de câncer que pode se desenvolver sob a influência de hormônios sexuais; presença ou história de tumor de fígado (benigno ou maligno), doença grave de fígado; história recente de ataque

veias (flebite).

Se houver formação de coágulo sanguíneo durante a terapia com Cliane® ou se você suspeitar que isso aconteceu, descontinue o tratamento imediatamente e avise seu médico. Alguns sinais indicativos de formação de coágulo são: tosse com sangue, dores incomuns ou inchaço dos braços ou pernas, dificuldade respiratória repentina e desmaio.

O tratamento com Cliane® também deve ser interrompido em caso de ocorrência de gravidez ou desenvolvimento de icterícia.

Se ocorrer sangramento após um longo intervalo de amenorreia, informe seu médico pois isso deve ser investigado.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

Informações técnicas:

Características:

► Farmacodinâmica
Cliane® contém estradiol (estrogênio natural humano) e acetato de noretisterona (progestógeno sintético). O estradiol fornece reposição hormonal durante e após o climatério e a adição do acetato de noretisterona impede o desenvolvimento de hiperplasia endometrial.

A maioria dos estudos clínicos demonstra que a administração oral de 17-beta-estradiol associado ao acetato de noretisterona, nas quantidades contidas em Cliane®, diminui o colesterol total e triglicérides, assim como as lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C).

Durante o uso prolongado de 17-beta-estradiol associado ao acetato de noretisterona, nas quantidades contidas em Cliane®, os parâmetros bioquímicos do “turn-over” ósseo diminuem significativamente. O efeito preventivo desta combinação sobre a perda óssea na pós-menopausa foi demonstrado em numerosos estudos clínicos. Estudos de acompanhamento realizados por 10 anos indicaram aumento na densidade mineral óssea da espinha lombar durante os três primeiros anos de tratamento e, posteriormente, a preservação da massa óssea. O tratamento com TRH, por período prolongado, tem igualmente demonstrado reduzir o risco de fraturas periféricas em pacientes na pós-menopausa.

Estudos observacionais e o estudo do “Women's Health Initiative (WHI)” com estrogênios equinos conjugados (EEC) associados ao acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugerem uma redução na morbidade do câncer de cólon em mulheres na pós-menopausa que utilizam TRH. No estudo WHI com monoterapia de EEC não foi observada uma redução no risco. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

► Farmacocinética

Os estrogênios naturais, tais como o 17-beta-estradiol, são absorvidos rápida e completamente pelo trato gastrointestinal. O estradiol é metabolizado no fígado e em outros tecidos originando estrona, estriol e outros metabólitos. O estradiol é excretado na bile e reabsorvido no intestino. Durante esta circulação entero-hepática ocorre a metabolização do estradiol. Aproximadamente 90-95% do estradiol são eliminados na urina na forma de conjugados de glicuronídeos e sulfatos biologicamente inativos.

O acetato de noretisterona é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e metabolizado à noretisterona, a qual, por sua vez, é metabolizada e excretada na urina e fezes como conjugados de glicuronídeos e sulfatos. Aproximadamente metade da dose administrada é recuperada na urina nas primeiras 24 horas.

A transformação da noretisterona em etinilestradiol *in vivo* tem sido observada há muitos anos, mas não foi determinada quantitativamente. Estudos recentes confirmaram que a noretisterona é parcialmente metabolizada a etinilestradiol. A partir da administração oral de um miligramas de acetato de noretisterona em humanos, é formado o etinilestradiol em quantidade equivalente a uma dose oral de aproximadamente 6 mcg.

Uma vez que a estrogenicidade da noretisterona já era conhecida e verificada na prática clínica, a recente descoberta das suas características metabólicas não modifica as recomendações de uso existentes.

► Dados de segurança pré-clínicos

Não há dados de segurança pré-clínicos que possam ser relevantes para o prescritor e que já não estejam descritos em outros itens desta bula.

Indicações:

Cliane® é indicado para o tratamento dos distúrbios decorrentes da deficiência estrogênica (TRH), tais como sudorese e ondas de calor, incluindo profilaxia da osteoporose, e atrofia urogenital em pacientes menopausadas há pelo menos um ano.

Contraindicações:

A terapia de reposição hormonal (TRH) não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das condições abaixo:

- **gravidez e lactação;**
- **sangramento vaginal não-diagnosticado;**
- **diagnóstico ou suspeita de câncer de mama;**
- **diagnóstico ou suspeita de condições pré-malignas ou malignas, dependentes de esteróides sexuais;**
- **presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);**
- **doença hepática grave;**
- **tromboembolismo agudo (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral);**
- **presença de trombose venosa profunda, distúrbios tromboembólicos ou antecedentes destas condições;**
- **alto risco de trombose venosa ou arterial;**
- **hipertrigliceridemia grave;**
- **hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do medicamento.**

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso da TRH, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

Precauções e advertências:

Cliane® não pode ser usado como contraceptivo (vide item “Interações medicamentosas”).

Antes de iniciar a terapia, todas as condições/fatores de riscos mencionados a seguir devem ser considerados quando se determina o risco/benefício do tratamento

para cada paciente.

Durante o uso da TRH, a terapia deve ser descontinuada imediatamente caso ocorra qualquer uma das condições citadas no item contra-indicações, assim como nas seguintes condições:

- enxaqueca ou cefaleias frequentes com intensidade fora do habitual que ocorram pela primeira vez ou se houver quaisquer outros sintomas que sejam possíveis sinais pródromicos de oclusão cerebrovascular;
- recorrência de icterícia colestatática ou prurido colestatático, os quais tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteroides sexuais;
- sintomas ou suspeita de um evento trombótico.

No caso de ocorrência ou agravamento das condições ou fatores de riscos descritos a seguir, a análise individual do risco/benefício deve ser realizada novamente, levando-se em consideração a possível necessidade de descontinuação da terapia.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentam uma severidade maior de um fator de risco isolado. Este risco aumentado pode ser ainda maior que a simples soma do risco de cada fator. A TRH não deve ser prescrita quando a avaliação risco/benefício for desfavorável.

► **Tromboembolismo venoso**
Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugerem um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) como, por exemplo, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Portanto, a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada, em conjunto com a paciente, quando se prescrever TRH para mulheres que apresentem fator de risco para TEV.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos incluem história pessoal ou familiar (a ocorrência de TEV em um familiar em primeiro grau, em idade relativamente precoce, pode indicar predisposição genética) e obesidade grave. O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre a possível influência de veias varicosas no desenvolvimento de TEV.

O risco de TEV pode estar temporariamente aumentado em casos de imobilização prolongada, grande cirurgia eletiva ou pós-traumática ou traumatismo extenso. Dependendo da natureza da ocorrência e da duração da imobilização, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH.

► **Tromboembolismo arterial**
Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), em esquema de administração contínua, indicaram um possível aumento do risco de cardiopatia coronariana no primeiro ano de uso e nenhum benefício após este período. Um estudo clínico abrangente, realizado com EEC administrados isoladamente, indicou um potencial para redução da taxa de cardiopatia coronariana em mulheres com idade entre 50 e 59 anos e nenhum benefício geral na população total estudada. Como resultado secundário, verificou-se um aumento de 30 a 40% no risco de acidente vascular cerebral em dois grandes estudos clínicos realizados com EEC administrados isoladamente ou em combinação com AMP. Não se sabe se estes dados também se aplicam a outros medicamentos para TRH ou para vias de administração não-oral.

► **Doença da vesícula biliar**
É conhecido o aumento da litogenicidade da bile provocado por estrogênios. Algumas mulheres são predispostas a desenvolver doenças da vesícula biliar durante a terapia estrogênica.

► **Demência**
Existe evidência limitada, observada em estudos clínicos realizados com produtos contendo estrogênios equinos conjugados (EEC), de que a terapia hormonal pode aumentar o risco de demência se iniciada em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O risco pode diminuir se o tratamento for iniciado próximo da menopausa, como observado em outros estudos. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

► **Tumores**

► **Câncer de mama**
Estudos clínicos e estudos de observação relataram aumento do risco de se ter diagnosticado câncer de mama em mulheres que usaram TRH por vários anos. Estes resultados podem ser devido ao diagnóstico precoce, aos efeitos da promoção do crescimento de tumores preexistentes ou à combinação de ambos.

A estimativa para o risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecida em mais de 50 estudos epidemiológicos variou entre um e dois, na maioria dos estudos.

O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser menor ou possivelmente neutro com medicamentos contendo somente estrogênios.

Dois extensos estudos clínicos randomizados, realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) administrados isoladamente ou em combinação com AMP em uso contínuo, apresentaram riscos estimados de 0,77 (IC 95%: 0,59 – 1,01) ou de 1,24 (IC 95%: 1,01 – 1,54) após 6 anos de TRH. Não se sabe se o risco aumentado também se aplica a outros medicamentos para TRH.

Aumentos similares em diagnóstico de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, ingestão de bebida alcoólica ou adiposidade.

O aumento do risco desaparece dentro de poucos anos após a descontinuação do uso da TRH.

A maioria dos estudos têm relatado que tumores diagnosticados em usuárias de TRH atuais ou recentes tendem a ser melhor diferenciados do que os verificados em não-usuárias. Dados referentes a localização fora da área da mama não são conclusivos.

A TRH aumenta a densidade de imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama em alguns casos.

► **Câncer endometrial**
A exposição prolongada a estrogênios administrados isoladamente aumenta o risco

o término da terapia com algum desses fármacos.

Em casos raros, níveis reduzidos de estradiol foram observados com o uso concomitante de certos antibióticos (por exemplo, penicilinas e tetraciclina).

Substâncias que sofrem conjugação substancial como por exemplo o paracetamol, podem aumentar a biodisponibilidade do estradiol pela inibição competitiva do sistema de conjugação durante a absorção.

Em casos individuais, as necessidades de hipoglicemiantes orais ou insulina podem ser alteradas como resultado do efeito sobre a tolerância à glicose.

► **Interação com bebidas alcoólicas**
A ingestão aguda de bebidas alcoólicas durante a TRH pode ocasionar elevação nos níveis de estradiol circulante.

► **Alterações em exames laboratoriais:**
O uso de esteroides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoprotéicas, parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise.

Classificação por sistema corpóreo MedDRA v.8.0	Frequente (≥ 1/100, <1/10)	Pouco frequente (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Distúrbios no sistema imunológico		Reação de hipersensibilidade	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Aumento ou diminuição do peso corporal		
Distúrbios psiquiátricos		Estados depressivos	Ansiedade, diminuição ou aumento da libido
Distúrbios no sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	Enxaqueca
Distúrbios nos olhos		Distúrbios visuais	Intolerância às lentes de contato
Distúrbios cardíacos		Palpitações	
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal, náusea	Dispepsia	Distensão abdominal, vômito
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos	Erupção cutânea, prurido	Eritema nodoso, urticária	Acne, hirsutismo
Distúrbios no sistema músculo-esquelético e tecido conectivo			Cãibras musculares
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Sangramento uterino/vaginal, incluindo gotejamento (as irregularidades do sangramento geralmente desaparecem com a continuação do tratamento)	Dor e sensibilidade nas mamas	Dismenorrea, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, aumento das mamas
Distúrbios e condições gerais do local da administração		Edema	Fadiga

Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado (versão 8.0) para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema (vide "Precauções e advertências").

Posologia e modo de usar:

► **Método de administração**
Uso oral

► **Como iniciar Cliane®**
Mulheres que não utilizavam estrogênios ou que estão mudando de um produto combinado contínuo podem iniciar o uso de Cliane® a qualquer momento. Para mulheres que estejam mudando de uma TRH contínua sequencial ou cíclica, deve-se completar o ciclo atual da terapia utilizada antes de iniciar o uso de Cliane®.

► **Dose**
Tomar um comprimido rosa por dia.

► **Administração**
Cada cartela contém o tratamento para 28 dias. O tratamento é contínuo, isto é, após terminar a cartela atual, deve-se iniciar a próxima no dia seguinte, sem intervalo entre as mesmas. Os comprimidos devem ser ingeridos com pequena quantidade de líquido, sem mastigá-los.

Os comprimidos devem ser ingeridos todos os dias, preferencialmente no mesmo horário.

► **Comprimidos esquecidos**
Se ocorrer o esquecimento de um comprimido, deve-se ingeri-lo o quanto antes. Se o

de desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma endometrial. Estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno na terapia elimina esse aumento no risco.

► **Tumor hepático**
Após o uso de hormônios como os contidos em medicamentos destinados à TRH foram observados em casos raros tumores hepáticos benignos e, mais raramente, tumores malignos que, em casos isolados, podem ocasionar hemorragias intra-abdominais com risco de vida para a paciente. Se ocorrer dor no abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal, deve-se incluir tumor hepático nas considerações diagnóstico-diferenciais.

► **Outras condições**
Não foi estabelecida uma associação geral entre o uso da TRH e o desenvolvimento de hipertensão clínica. Foram relatados pequenos aumentos na pressão arterial em usuárias de TRH; os aumentos clinicamente relevantes são raros. Entretanto, deve-se considerar a descontinuação do tratamento em casos individuais de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante a TRH.

Distúrbios moderados da função hepática, incluindo hiperbilirrubinemias, tais como as síndromes de Dubin-Johnson ou de Rotor, necessitam de rigorosa supervisão, sendo que a função hepática deve ser monitorada periodicamente. Em caso de alteração nos indicadores da função hepática, deve-se descontinuar a TRH.

Mulheres com níveis moderadamente elevados de triglicérides necessitam de acompanhamento especial. A TRH, nestes casos, pode estar associada a um aumento adicional do nível de triglicérides levando ao risco de pancreatite aguda.

Embora a TRH possa ter efeito na resistência insulínica periférica e na tolerância à glicose, geralmente não há necessidade de alterar o regime terapêutico para pacientes diabéticas que estiverem usando TRH. Entretanto, estas pacientes devem ser cuidadosamente monitoradas durante a terapia.

Algumas pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis geradas pela estimulação estrogênica durante a TRH, como sangramento uterino anormal. Se durante a terapia ocorrer sangramento uterino anormal de forma frequente, persistente ou recorrente, recomenda-se avaliação endometrial.

Friboides uterinos (miomas) podem aumentar de tamanho sob a influência de estrogênios. Caso seja observado este aumento, o tratamento deve ser descontinuado.

Se ocorrer reativação de endometriose durante a TRH, recomenda-se a descontinuação do tratamento.

Se a paciente apresentar diagnóstico de prolactinoma, é necessário um acompanhamento médico rigoroso, incluindo avaliação periódica dos níveis de prolactina.

Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem em tratamento.

A ocorrência ou agravamento dos quadros abaixo foram relatados com o uso da TRH. Embora não exista evidência conclusiva da associação com a TRH, as mulheres que apresentarem alguma das condições abaixo e que estiverem em terapia de reposição hormonal devem ser cuidadosamente monitoradas.

- epilepsia;
- doença benigna da mama;
- asma;
- enxaqueca;
- porfiria;
- otosclerose;
- lupus eritematoso sistêmico;
- coreia menor.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.

► **Gravidez e lactação**
A TRH é contra-indicada durante a gravidez ou lactação. Se ocorrer gravidez durante a utilização de Cliane®, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Estudos epidemiológicos abrangentes realizados com hormônios esteroides utilizados em contracepção e em terapia de reposição hormonal não revelaram risco aumentado de malformação congênita em crianças cujas mães utilizaram hormônios sexuais antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos quando hormônios sexuais foram tomados de forma inadvertida durante a fase inicial da gestação.

Pequenas quantidades de hormônios sexuais podem ser excretadas com o leite materno.

► **Consultas / exames médicos**
Antes de iniciar ou retomar o uso da TRH, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em "Contra-indicações" e "Precauções e advertências"; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso da TRH. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas em condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas, em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

► **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**
Não foram observados efeitos.

Interações medicamentosas e outras interações:
A contracepção hormonal deve ser descontinuada quando for iniciada a TRH e a paciente deve ser orientada a adotar medidas contraceptivas não-hormonais, se necessário.

► **Interações com outros medicamentos**
Tratamentos prolongados com fármacos indutores de enzimas hepáticas como, por exemplo, vários anticonvulsivantes e antimicrobianos podem aumentar a depuração de hormônios sexuais e reduzir a eficácia clínica. Tais propriedades de indução de enzimas hepáticas foram estabelecidas para hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina, assim como suspeita-se da existência dessas propriedades também para oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. A indução enzimática máxima geralmente não ocorre antes da segunda ou terceira semana, mas pode ser mantida por, no mínimo, 4 semanas após

atraso for de mais de 24 horas, nenhum comprimido adicional deve ser ingerido. Pode ocorrer sangramento se houver o esquecimento de vários comprimidos.

► **Padrão de sangramento**
Cliane® é adequado apenas para pacientes cuja menopausa tenha ocorrido há pelo menos um ano, isto é, que tenham apresentado seu último sangramento menstrual natural há pelo menos um ano. Se Cliane® for administrado durante o período da perimenopausa, a probabilidade de ocorrer sangramento de escape irregular é bastante elevada devido a possível atividade hormonal cíclica dos ovários.

O tratamento com Cliane® destina-se a promover a terapia de reposição hormonal com ausência de sangramento cíclico, porém pode ocorrer sangramento nos primeiros ciclos de uso. Esse sangramento pode ser imprevisível, mas é pouco provável que seja excessivo. As pacientes devem ser orientadas com relação a este fato e também informadas que o sangramento deverá diminuir significativamente, cessando por completo na maioria dos casos.

► **Informações adicionais para populações especiais:**
- Crianças e adolescentes
Cliane® não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.

- Pacientes idosas
Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas. Para mulheres com 65 anos ou mais vide item "Precauções e advertências".

- Pacientes com disfunção hepática
Cliane® não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática. Cliane® é contra-indicado em mulheres com doença hepática grave (vide item "Contra-indicações").

- Pacientes com disfunção renal
Cliane® não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção renal. Dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajuste de dose nesta população de pacientes.

Superdose:

Estudos de toxicidade aguda não indicaram risco de reações adversas agudas em caso de ingestão acidental de um múltiplo da dose terapêutica diária. Não existe um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático.

Pacientes idosas:

Ver itens "Precauções e advertências – Demência" e "Posologia e modo de usar".

MS-1.7056.0056
Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:
Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.
São Paulo - SP

Registrado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro
04779-900 – São Paulo – SP
C.N.P.J. 18.459.628/0001-15
Indústria Brasileira
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

VE0113-CCDS11