



TIBOLONA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido

2,5mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**tibolona****Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.****APRESENTAÇÃO**

Comprimido.

Embalagem contendo 28 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

tibolona.....	2,5mg
excipientes q.s.p.....	1 comprimido

(bicarbonato de sódio, palmitato de ascorbila, lactose, lactose monoidratada, amido e ácido esteárico).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento dos sintomas resultantes da deficiência estrogênica em mulheres na pós-menopausa, com mais de um ano de menopausa.

Prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fraturas, no caso de intolerância ou contraindicação ao uso de outros medicamentos aprovados para a prevenção da osteoporose.

Para todas as mulheres, a decisão de prescrever tibolona deve se basear na avaliação individual das condições de risco da paciente, e, particularmente nas mulheres com mais de 60 anos, deve ser considerado o risco de Acidente Vascular Cerebral (veja os itens “5. Advertências e precauções” e “9. Reações adversas”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos clínicos realizados com tibolona mostraram a eficácia do produto na melhora dos sintomas da deficiência estrogênica e na prevenção da osteoporose.

• Alívio dos sintomas da deficiência estrogênica

O alívio dos sintomas menopáusicos (ex.: sintomas vasomotores, atrofia vaginal) geralmente ocorre durante as primeiras semanas de tratamento.

• Prevenção da osteoporose

A deficiência de estrogênios na menopausa está associada ao aumento da remodelação óssea e à redução da massa óssea. A proteção parece efetiva durante o período de tratamento. Após a descontinuação da Terapia de Reposição Hormonal (TRH), a perda de massa óssea ocorre em proporção similar à das mulheres não tratadas.

No estudo LIFT, a tibolona reduziu o número de mulheres (idade média 68 anos) com novas fraturas vertebrais em comparação com placebo durante os 3 anos de tratamento [ITT: odds ratio para tibolona em relação ao placebo 0,57; 95% IC (0,42; 0,78)].

Após 2 anos de tratamento com tibolona (2,5mg) o aumento na Densidade Mineral Óssea (DMO) da coluna vertebral lombar foi de $2,6 \pm 3,8\%$. O percentual de mulheres que mantiveram ou ganharam DMO na região lombar durante o tratamento foi de 76%. Um segundo estudo confirmou esses resultados.

A tibolona (2,5mg) também apresentou efeito sobre a DMO do quadril. Em um estudo, o aumento após 2 anos foi de $0,7 \pm 3,9\%$ no colo do fêmur e de $1,7 \pm 3,0\%$ no quadril total. O percentual de mulheres que mantiveram ou ganharam DMO na região do quadril durante o tratamento foi de 72,5%. Um segundo estudo demonstrou que o aumento após 2 anos foi de $1,3 \pm 5,1\%$ no colo do fêmur e $2,9 \pm 3,4\%$ no quadril total. O percentual de mulheres que mantiveram ou ganharam DMO na região do quadril durante o tratamento foi de 84,7%.

Referências bibliográficas:

- Cummings, S.R., Ettinger, B., Delmas, P.D., P Kenemans, P., Victoria Stathopoulos, V., Verweij, P., Mol-Arts, M., Kloosterboer, L., Mosca, L., Christiansen, C., Bilezikian, J., Kerzberg, E.M., Johnson, S., Zanchetta, J., Grobbee, D.E., Seifert, W., and Eastell, R.

The effects of tibolone in older postmenopausal women.

- Archer, D.F., Hendrix, S., Gallagher, J.C., Rymer, J., Skouby, S., Ferenczy, A., den Hollander, W., Stathopoulos, V., and Helmond, F.A. Endometrial effects of tibolone. J Clin Endocrinol Metab, 2007;92:911–918.

- Gallagher, J.C., Baylink, D.J., Freeman, R., and McClung, M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. J Clin Endocrinol Metab, 2001;86: 4717–4726.

- Hammar, M., van de Weijer, P., Franke, H., Pornel, B., von Mauw, E., Nijland, E. on behalf of the TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. BJOG 2007;114:1522–1529.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Código ATC: G03CX01.

Após a administração oral, a tibolona é rapidamente metabolizada em três compostos, que contribuem para o perfil farmacodinâmico da tibolona.

Dois dos metabólitos (3 α -OH-tibolona e 3 β -OH-tibolona) apresentam atividade estrogênica, ao passo que o terceiro metabólito (isômero Δ 4 da tibolona) apresenta atividade progestagênica e androgênica.

A tibolona permite a reposição da perda na produção estrogênica em mulheres na pós-menopausa e alivia os sintomas menopáusicos. A tibolona previne a perda óssea após a menopausa ou ooforectomia.

Informações dos estudos clínicos a respeito dos efeitos sobre o endométrio e padrão de sangramento:

- Houve relatos de hiperplasia endometrial e câncer de endométrio em pacientes tratadas com tibolona (veja os itens “5. Advertências e precauções” e “9. Reações adversas”).

- Foi relatada amenorreia em 88% das mulheres em uso de tibolona 2,5mg após 12 meses de tratamento. Sangramento por privação e/ou spotting foram relatados em 32,6% das mulheres durante os 3 primeiros meses de tratamento, e em 11,6% das mulheres após 11-12 meses de uso.

Informações dos estudos clínicos a respeito dos efeitos sobre as mamas:

Nos estudos clínicos a densidade mamográfica não foi aumentada nas mulheres tratadas com tibolona em comparação com o placebo.

Farmacocinética

Após a administração oral, a tibolona é rápida e completamente absorvida. Devido ao rápido metabolismo, os níveis plasmáticos de tibolona são muito baixos. Os níveis plasmáticos do isômero Δ 4 da tibolona também são muito baixos. Portanto, alguns parâmetros farmacocinéticos não podem ser determinados. Níveis de pico plasmático dos metabólitos 3 α -OH e 3 β -OH são mais altos, mas não ocorre acúmulo.

Tabela 1 – Parâmetros farmacocinéticos de tibolona (2,5mg)

	tibolona		Metabólito 3 α -OH		Metabólito 3 β -OH		Isômero Δ 4	
	DU	DM	DU	DM	DU	DM	DU	DM
C_{max} (ng/mL)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C_{média}	-	-	-	1,88	-	-	-	-
T_{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
T_{1/2} (h)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
C_{min} (ng/mL)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
AUC₀₋₂₄ (ng/mL.h)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

DU = Dose Única; DM = Dose Múltipla

A excreção da tibolona é realizada principalmente sob a forma de metabólitos conjugados (na maioria, sulfatados). Parte do composto administrado é excretada na urina, mas a maior parte é eliminada pelas fezes.

O consumo de alimentos não possui efeito significativo na extensão da absorção.

Foi verificado que os parâmetros farmacocinéticos para a tibolona e seus metabólitos são independentes da função renal.

Dados pré-clínicos de segurança

Em estudos com animais, a tibolona apresentou atividades antifertilidade e embriotóxica em virtude de suas propriedades hormonais. A tibolona não foi teratogênica em camundongos e ratos e apresentou potencial teratogênico em coelhos com doses próximas à abortiva (veja o item “Gravidez e lactação”). A tibolona não é genotóxica sob condições in vivo. Apesar de ter sido observado efeito carcinogênico em certos grupos de ratos (tumores hepáticos) e camundongos (tumores de bexiga), a sua relevância clínica é incerta.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres nas seguintes condições:

- durante a gravidez e lactação
- antecedente pessoal de câncer de mama diagnosticado ou suspeito – tibolona aumentou o risco de recidiva de câncer de mama em estudo controlado com placebo (Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J-M, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a doubleblind, randomized, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2009; 10: 135-46)
- tumores malignos dependentes de estrogênio diagnosticados ou suspeitos (ex.: câncer endometrial)

- sangramento genital não diagnosticado
- hiperplasia endometrial não tratada
- tromboembolismo venoso atual ou prévio (Trombose Venosa Profunda, embolia pulmonar)
- distúrbio trombofílico conhecido (isto é, deficiência de antitrombina, proteína C ou proteína S, veja o item “5. Advertências e precauções”)
- qualquer histórico de doença tromboembólica arterial (ex.: angina, infarto do miocárdio, Acidente Vascular Cerebral ou episódio de isquemia transitória);
- doença hepática aguda, ou história de doença hepática enquanto os testes de função hepática não retornarem aos níveis normais;
- hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de tibolona;
- porfiria.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, o uso de tibolona deve ser iniciado somente para os sintomas que afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios deve ser realizada, pelo menos anualmente e tibolona apenas deve ser continuado enquanto os benefícios excederem os riscos.

Os riscos de Acidente Vascular Cerebral, câncer de mama e, em mulheres com útero intacto, os riscos de câncer de endométrio (veja o item “9. Reações adversas”) devem ser cuidadosamente avaliados para cada paciente, à luz de seus fatores de risco individuais e levando em consideração a frequência e as características de ambos os cânceres e do Acidente Vascular Cerebral, em termos de suas respostas ao tratamento, morbidade e mortalidade.

Evidências sobre os riscos associados com TRH ou tibolona no tratamento da menopausa prematura é limitada. Devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres jovens, entretanto, o balanço dos benefícios e riscos para estas mulheres podem ser mais favoráveis do que em mulheres mais velhas.

Exame médico/acompanhamento

Antes de iniciar ou reiniciar a TRH ou tibolona, deve ser realizada uma anamnese completa da paciente, incluindo antecedentes pessoais e familiares.

O exame físico (incluindo exame pélvico e das mamas) deve ser guiado pela anamnese e pelas contraindicações e advertências quanto ao uso.

Durante o tratamento são recomendadas avaliações clínicas completas periódicas em frequência e natureza individualizadas. As mulheres devem ser orientadas sobre as alterações em suas mamas que devem ser relatadas ao seu médico (veja o item “Câncer de mama” abaixo). Investigações, incluindo ferramentas de imagem apropriadas, por exemplo, mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas clínicas de triagem atualmente estabelecidas, modificadas de acordo com as necessidades clínicas individuais.

Condições que necessitam de monitoramento

Caso quaisquer das condições seguintes tenham ocorrido anteriormente, estejam presentes e/ou tenham sido agravadas durante a gravidez ou tratamento prévio com hormônios, a paciente deve ser cuidadosamente monitorada. Deve-se levar em consideração que essas condições podem ocorrer ou se agravar durante o tratamento com tibolona, em particular:

- leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose;
- fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (veja abaixo);
- fatores de risco para tumores dependentes de estrogênio, como por exemplo 1º grau de hereditariedade para câncer de mama;
- hipertensão;
- distúrbios hepáticos (ex.: adenoma hepático);
- diabetes melito com ou sem envolvimento vascular;
- colelitíase;
- enxaqueca ou dor de cabeça (grave);
- Lúpus Eritematoso Sistêmico;
- história de hiperplasia endometrial (veja abaixo);
- epilepsia;
- asma;
- otosclerose.

Razões para interrupção imediata do tratamento:

O tratamento deve ser descontinuado no caso de descoberta de alguma contraindicação e nas seguintes condições:

- icterícia ou deterioração da função hepática;
- aumento significativo da pressão arterial;
- primeiro episódio de crise de cefaleia do tipo enxaqueca.

Câncer e hiperplasia de endométrio

- Os dados disponíveis de estudos randomizados controlados são conflitantes, mas os estudos de observação mostraram consistentemente que mulheres para as quais tibolona foi prescrita na prática médica normal apresentam aumento do risco de apresentar diagnóstico de câncer de endométrio (veja também o item “9. Reações adversas”). Nesses estudos, o aumento do risco aumenta com o aumento da duração do uso. A tibolona aumenta a espessura da parede endometrial, conforme medições por ultrassonografia transvaginal.
- Durante os primeiros meses de tratamento pode ocorrer sangramento de privação e spotting (veja o item “Farmacodinâmica”). A paciente deve ser orientada a relatar qualquer sangramento de privação ou spotting se o sangramento persistir após 6 meses de tratamento, se começar após esse período ou se continuar depois que o tratamento tiver sido descontinuado. A paciente deve ser encaminhada para investigação ginecológica, o que provavelmente incluirá biópsia do endométrio para excluir malignidade endometrial.

Câncer de mama

A evidência com relação ao risco de câncer de mama em associação com a tibolona não é conclusiva. O Estudo MWS (Million Women Study) identificou um aumento significativo no risco de câncer de mama em associação com o uso da dose de 2,5mg. Esse risco se tornou aparente dentro de poucos anos de uso e aumentou com o aumento da duração do tratamento, retornando aos valores basais dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento (veja o item “9. Reações adversas”). Esses resultados não foram confirmados em um estudo que utilizou o Banco de dados de Pesquisa Clínica Geral (GPRD – General Practice Research Database).

Câncer de ovário

- Câncer de ovário é mais raro que câncer de mama. O uso prolongado (no mínimo 5 - 10 anos) de medicamentos para TRH contendo apenas estrogênio foi associado com um leve aumento do risco de câncer de ovário (veja o item “9. Reações adversas”). Alguns estudos incluindo o Women's Health Initiative (WHI) sugerem que o uso prolongado de TRH combinada pode conferir um risco similar, ou levemente menor (veja o item “9. Reações adversas”). No estudo MWS foi observado que o risco relativo para câncer de ovário com o uso de tibolona era similar ao risco associado com o uso de outros tipos de TRH.

Tromboembolismo Venoso

- A TRH com estrogênio ou estrogênio-progestagênio está associada com um risco 1,3-3 vezes de desenvolvimento de Tromboembolismo Venoso (TV), como por exemplo, Trombose Venosa Profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da TRH do que mais tarde (veja o item “9. Reações adversas”). Em um estudo epidemiológico utilizando um banco de dados do Reino Unido, o risco de TV em associação com tibolona foi menor que o risco associado com TRH convencional, mas apenas uma pequena proporção de mulheres eram usuárias correntes de tibolona e um pequeno aumento no risco comparado com não usuárias não pode ser excluído.
- Pacientes com estados trombofílicos apresentam risco aumentado para TV e TRH ou tibolona pode ser aditiva para esse risco. TRH é portanto contraindicada nestas pacientes (veja o item “4. Contraindicações”).
- Fatores de risco para TV geralmente reconhecidos incluem uso de estrógenos, idade avançada, grande cirurgia, imobilização prolongada, obesidade ($IMC > 30\text{kg/m}^2$), período de gravidez/pós-parto, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e câncer. Não existe consenso sobre o possível papel de veias varicosas no TV como em todos os pacientes em fase pós-operatória, medidas profiláticas devem ser consideradas para prevenir o TV pós-cirúrgico. Se a imobilização prolongada for após uma cirurgia eletiva, a interrupção temporária da TRH ou tibolona de quatro a seis semanas antes, é recomendado. O tratamento deve ser reiniciado apenas quando a mulher não estiver mais imobilizada.

- Em mulheres sem histórico pessoal de TV mas com um familiar de primeiro grau com um histórico de trombose na idade jovem, triagem deve ser oferecida após aconselhamento cuidadoso sobre esta limitação (apenas uma proporção de defeitos trombofílicos são identificado pela triagem). Se um defeito trombofílico que segrega com trombose em membros da família é identificado ou se o defeito é grave (ex.: deficiência de antitrombina, proteína S ou proteína C ou uma combinação de defeitos) TRH ou tibolona é contraindicada.
- Deve haver consideração cuidadosa sobre o risco-benefício do uso da TRH ou tibolona em mulheres já em tratamento com anticoagulante.
- Caso ocorra o desenvolvimento de TV após o início da terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As mulheres devem ser aconselhadas a contatar o seu médico imediatamente caso percebam sintomas tromboembólicos potenciais (ex.: edema doloroso de uma perna, dor torácica repentina, dispneia).

Doença Arterial Coronariana (DAC)

Estudos controlados randomizados não forneceram evidências de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existente que receberam estrogênio-progestagênio combinado ou apenas estrogênio TRH. Em um estudo epidemiológico utilizando o GPRD nenhuma evidência foi encontrada de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres na pós-menopausa que receberam tibolona.

Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVC isquêmico)

- A tibolona aumenta o risco de Acidente Vascular Cerebral isquêmico a partir do primeiro ano de tratamento (veja o item “9. Reações adversas”). O risco basal de Acidente Vascular Cerebral é fortemente dependente da idade e assim, o efeito da tibolona é maior na idade avançada.

Outras condições

- Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem usar esse medicamento.
- A tibolona não deve ser utilizada como contraceptivo.
- O tratamento com tibolona resulta em diminuição acentuada dose-dependente dos níveis de colesterol HDL (de -16,7% com a dose de 1,25mg para -21,8% com a dose de 2,5mg após dois anos). Os níveis de triglicérides totais e de lipoproteína(a) também diminuíram. A diminuição dos níveis de colesterol total e VLDL não foi dose-dependente. Os níveis de colesterol LDL não sofreram alteração. A implicação clínica desses achados ainda não é conhecida.
- Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, mulheres com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.
- Mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente devem ser acompanhadas de perto durante a reposição de estrogênios ou TRH, uma vez que foram relatados raros casos de grande aumento dos triglicérides plasmáticos, levando à pancreatite durante a terapia com estrogênios nessas condições.
- O tratamento com tibolona resulta em uma diminuição muito pequena da globulina transportadora de tiroxina (TBG) e do T4 total. Os níveis de T3 total permanecem inalterados. A tibolona diminui os níveis da globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG), enquanto os níveis de globulina transportadora de corticosteroide (CBG) e o cortisol circulante não são afetados.
- O uso de TRH não melhora a função cognitiva. Existem algumas evidências de aumento do risco de provável demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo combinado ou apenas estrogênio de TRH após os 65 anos.

Gravidez e lactação

A tibolona é contraindicada durante a gravidez e lactação (veja o item “4. Contraindicações”).

Caso ocorra gravidez durante o uso de tibolona o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Não há dados clínicos do uso de tibolona durante a gravidez. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (veja o item “Dados pré-clínicos de segurança”). O risco potencial em humanos é desconhecido.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

A tibolona não é conhecida por apresentar qualquer efeito sobre o estado de alerta e concentração.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em pacientes idosas

Não há necessidade de ajuste da posologia em pacientes com idade $\geq$ 60 anos.

Para todas as mulheres, a decisão de prescrever a tibolona deve se basear na avaliação individual das condições de risco da paciente, e, particularmente nas mulheres com idade >60 anos, deve ser considerado o risco de Acidente Vascular Cerebral. (veja os itens “5. Advertências e precauções” e “9. Reações adversas”).

Uso pediátrico

A tibolona é produto de uso exclusivo em pacientes adultas.

Uso em insuficiência hepática, cardíaca e renal

A tibolona é contraindicada em pacientes com doença hepática aguda, ou história de doença hepática enquanto os testes de função hepática não retornarem aos níveis normais.

O tratamento deve ser descontinuado no caso de aparecimento de icterícia ou deterioração da função hepática (veja o item “5. Advertências e precauções”).

Caso distúrbios hepáticos (ex.: adenoma hepático) tenham ocorrido anteriormente, estejam presentes e/ou tenham sido agravados durante a gravidez ou tratamento prévio com hormônios, a paciente deve ser cuidadosamente monitorada. Deve-se levar em consideração que essas condições podem ocorrer ou se agravar durante o tratamento com tibolona.

Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, mulheres com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como tibolona pode aumentar a atividade fibrinolítica sanguínea, o efeito dos anticoagulantes utilizados concomitantemente pode ser potencializado. Esse efeito foi demonstrado com varfarina. Portanto, recomenda-se cautela no uso concomitante de tibolona e anticoagulantes, especialmente ao iniciar ou interromper o tratamento concomitante com tibolona. Caso necessário, a dose de varfarina deve ser ajustada.

Existe informação limitada a respeito das interações farmacocinéticas com tibolona. Um estudo in vivo demonstrou que o tratamento simultâneo com tibolona afeta em grau moderado a farmacocinética do substrato citocromo P450 3A4 do midazolam. Assim, podem ser esperadas interações medicamentosas com outros substratos CYP3A4.

Compostos indutores da CYP3A4 tais como barbitúricos, carbamazepina, hidantoína e rifampicina podem aumentar o metabolismo da tibolona e assim afetar seu efeito terapêutico.

Preparações fitoterápicas contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogênios e progestagênios via CYP3A4. Clinicamente, um metabolismo aumentado de estrogênios e progestagênios podem levar a um efeito diminuído e alteração no perfil de sangramento uterino.

Não foram relatadas interações com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A tibolona apresenta-se como comprimido circular, de coloração branca e isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar: tibolona comprimido deve ser ingerido com um pouco de água ou outro líquido, preferencialmente, sempre no mesmo horário.

Posologia

Dose: 1 comprimido ao dia. Não é necessário o ajuste da dose em mulheres idosas.

Para o início e manutenção do tratamento dos sintomas pós-menopáusicos deve-se utilizar a menor dose eficaz pelo menor período de tempo (veja o item “5. Advertências e precauções”). Não se deve acrescentar ao tratamento com tibolona um progestagênio separado.

Iniciando tibolona

Mulheres com menopausa natural devem iniciar o tratamento com tibolona pelo menos 12 meses após seu último sangramento natural. Em caso de menopausa cirúrgica, o tratamento com tibolona pode ser iniciado imediatamente.

Antes de iniciar o tratamento com tibolona, qualquer sangramento vaginal irregular/não previsto, com ou sem TRH, deve ser pesquisado para excluir doença maligna (veja o item “4. Contraindicações”).

Mudando de TRH combinada contínua ou sequencial para tibolona

Em mulheres mudando de uma formulação de TRH sequencial, deve-se iniciar o tratamento com tibolona no dia seguinte ao término do regime anterior.

Na mudança de uma formulação de TRH combinada contínua, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento.

Comprimidos esquecidos

Um comprimido esquecido deve ser tomado assim que lembrado, desde que não tenha passado mais de 12 horas. Nesse caso, o comprimido esquecido deve ser desconsiderado e o próximo comprimido deve ser tomado no horário normal. O esquecimento de um comprimido pode aumentar a probabilidade de sangramento de privação e spotting.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas descritas a seguir foram registradas em 21 estudos controlados com placebo (incluindo o estudo LIFT), nos quais 4.079 mulheres receberam doses terapêuticas de tibolona (1,25 ou 2,5mg) e 3.476 mulheres receberam placebo. A duração do tratamento nesses estudos variou de 2 meses a 4,5 anos. A tabela 2 apresenta as reações adversas com significado estatístico que ocorreram mais frequentemente durante o tratamento com tibolona do que com placebo.

Tabela 2- Reações adversas de tibolona

Classe de órgãos e sistemas	Comum >1%, <10%	Incomum >0,1%, <1%
Distúrbios gastrintestinais	Dor na parte baixa do abdome	
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Hipertricose	Acne
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	Secreção vaginal Hemorragia vaginal Prurido genital Hipertrofia endometrial Hemorragia pós-menopáusia Sensibilidade mamária Candidíase vaginal Dor pélvica Displasia cervical Secreção genital Vulvovaginite	Desconforto mamário Infecção por fungos Micose vaginal Dor nos mamilos
Investigações	Aumento do peso Esfregaço cervical anormal*	

* A maioria composta por alterações benignas. Não houve aumento da patologia cervical (carcinoma cervical) com tibolona em comparação ao placebo.

Na prática clínica, foram observadas essas reações adversas e, também, algumas outras como: cefaleia, edema, tontura, exantema, prurido, dermatite seborreica, enxaqueca, distúrbios visuais (incluindo

borramento da visão), transtorno gastrointestinal, depressão, efeitos no sistema musculoesquelético como artralgia ou mialgia e alterações nos parâmetros das funções hepáticas.

Risco de câncer de mama

- Foi reportado em mulheres utilizando terapia combinada estrogênio-progestagênio por mais de 5 anos, um aumento de risco de diagnóstico de câncer de mama em até 2 vezes.
- Qualquer aumento do risco em usuárias com terapia de apenas estrogênio ou tibolona é substancialmente menor que aquele observado em usuárias com combinação estrogênio-progestagênio. O nível de risco é dependente da duração do uso (veja o item “5. Advertências e precauções”).
- Os resultados do maior estudo epidemiológico (MWS) são apresentados.

Tabela 3 Million Women Study – Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de uso

Faixa etária (anos)	Casos adicionais por 1.000 nunca-usuárias de TRH por um período de 5 anos*2	Taxa de risco e IC 95% #	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por 5 anos (IC 95%)
Apenas Estrogênio TRH			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Estrogênio-progestagênio combinados			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
tibolona			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
#Taxa de risco geral. A taxa de risco não é constante mas irá aumentar com o aumento da duração do uso.			
*2 Extraído de taxas de incidência basal nos países onde o estudo foi conduzido.			

Risco de câncer de endométrio

O risco de câncer do endométrio é cerca de 5 a cada 1.000 mulheres com útero sem uso de TRH ou tibolona.

Um estudo randomizado controlado com placebo que incluiu mulheres que não haviam sido selecionadas quanto à presença de anormalidades endometriais na admissão ao estudo e, portanto, refletiam a prática clínica, identificou o risco mais elevado de câncer de endométrio (estudo LIFT, idade média 68 anos). Nesse estudo, não foram diagnosticados casos de câncer de endométrio no grupo tratado com placebo (n=1.173) após 2,9 anos, em comparação com 4 casos no grupo tratado com tibolona (n=1.746). Isso corresponde ao diagnóstico de 0,8 caso adicional de câncer de endométrio em cada 1.000 mulheres que usaram tibolona por um ano nesse estudo. (veja o item “5. Advertências e precauções”).

Risco de Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVC isquêmico)

- O risco relativo de Acidente Vascular Cerebral isquêmico não depende da idade ou do tempo de uso, porém como o risco basal depende fortemente da idade, o risco geral de acidente vascular isquêmico em mulher que usa TRH ou tibolona irá aumentar com a idade. (veja o item “5. Advertências e precauções”).
- Um estudo randomizado controlado de 2,9 anos, estimou um aumento de 2,2 vezes no risco de Acidente Vascular Cerebral em mulheres (idade média 68 anos) que utilizaram tibolona 1,25mg (28/2.249) em comparação com placebo (13/2.257). A maioria (80%) dos Acidentes Vasculares Cerebrais foi isquêmica.
- O risco basal de Acidente Vascular Cerebral é fortemente dependente da idade. Assim, a incidência basal durante um período de 5 anos é estimada em 3 por 1.000 mulheres com idade entre 50-59 anos e, em 11 por 1.000 em mulheres com idade entre 60-69 anos.
- Para mulheres que usaram tibolona durante 5 anos, espera-se que o número de casos adicionais seja de cerca de 4 por 1.000 usuárias com idade de 50-59 anos e 13 por 1.000 mulheres com idade entre 60 e 69 anos.

Outras reações

Outras reações adversas foram relatadas em associação ao tratamento com estrogênio e estrogênio-progestagênio:

O uso prolongado de apenas estrogênio e estrogênio-progestagênio combinado TRH tem sido associada com um leve aumento no risco de câncer ovariano. No estudo MWS 5 anos de TRH resultou em 1 caso a mais por 2.500 usuárias. Este estudo mostrou que o risco relativo para câncer ovariano com tibolona era similar ao risco com outros tipos de TRH.

- TRH está associada com um aumento relativo de 1,3-3 vezes do risco de desenvolver Tromboembolismo Venoso (TV), por exemplo, Trombose Venosa Profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como estes é mais provável no primeiro ano de utilização da TRH (veja o item “5. Advertências e precauções”);

Resultados do estudo WHI são apresentados:

Tabela 4 Estudo WHI - Risco adicional de TV por mais de 5 anos de uso

Faixa etária (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo por mais de 5 anos	Taxa de risco e IC 95%	Caso adicional por 1.000 usuários de TRH
Apenas estrogênio oral*4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Estrogênio-progestagênio combinado oral			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

4 *estudo em mulheres sem útero

- o risco de doença na artéria coronária é levemente aumentado em usuárias de estrogênio-progestagênio combinado TRH acima de 60 anos (veja o item “5. Advertências e precauções”). Não há evidência para sugerir que o risco de infarto do miocárdio com tibolona é diferente do risco com outros TRH.

- doença da vesícula biliar;

- distúrbios de pele e tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular;

- provável demência acima de 65 anos (veja o item “5. Advertências e precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A toxicidade aguda da tibolona em animais é muito baixa. Sendo assim, não são esperados sintomas de toxicidade quando muitos comprimidos são ingeridos simultaneamente. Em casos de superdose aguda, pode ocorrer náusea, vômito e sangramento vaginal. Não é conhecido antídoto específico. Se necessário, pode ser administrado tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584.0378

Farm. Responsável: Raquel Letícia Correia Borges - CRF-GO nº 6.248

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Balder Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Três, 541 - Parque Industrial Norte - Morro Alto - Vespasiano - MG - CEP 33200-000

ou

Fabricado por: Ache Laboratórios Farmacêuticos S.A

VP 02 DA, S/N Quadra 05 Módulo 07 - DAIA - Anápolis - GO - CEP: 75132-055



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/11/2014	1025792/14-6	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/11/2014	1025792/14-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/11/2014	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Comprimido
08/06/2015	0499825/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	08/06/2015	0499825/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	08/06/2015	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido
13/04/2016	1549951/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	13/04/2016	1549951/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	13/04/2016	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido
07/03/2017	0364429/17-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	07/03/2017	0364429/17-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	07/03/2017	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido
28/05/2018	0426858/18-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	28/05/2018	0426858/18-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	28/05/2018	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido
12/06/2019	0521934/19-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	12/06/2019	0521934/19-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	12/06/2019	II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO	VP	Comprimido

							USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III - DIZERES LEGAIS		
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VPS	
30/03/2021		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	30/03/2021		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	30/03/2021	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido