



REDUCLIM[®]

Farmoquímica S/A

Comprimidos

1,25 mg

REDUCLIM®

tibolona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÃO:**

Comprimidos – tibolona 1,25 mg - embalagem contendo 35 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido contém:

tibolona.....1,25 mg

excipientes q.s.p.1 comprimido

Excipientes: estearato de magnésio, lactose anidra, amido de milho e palmitato de ascorbila.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**1-INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao tratamento dos transtornos da menopausa natural ou cirúrgica, como fogachos, sudorese, irritabilidade, atrofia da mucosa urogenital e diminuição da libido. Também é destinado à profilaxia da osteoporose pós-menopausa.

2-RESULTADOS DE EFICÁCIA

A tibolona exibe atividade androgênica e fraca atividade estrogênica e progestagênica, na qual pode oferecer vantagens potenciais sobre a terapia hormonal (TH) convencional em mulheres pós-menopausadas. Ao contrário da terapia estrogênica, a estimulação endometrial é mínima com a tibolona, tanto que não é necessária a utilização simultânea de um progestagênio. Outras vantagens incluem a ausência de efeito sobre a pressão sanguínea e fatores de coagulação e os efeitos benéficos na fibrinólise.

Diversos estudos demonstraram que a tibolona na dose de 1,25 mg (metade da dose convencional de 2,5 mg) produziu também os efeitos benéficos da TH convencional. A tibolona na dose diária de 1,25 mg, dose hormonal mínima para promover benefícios à mulher climatérica, demonstrou vantagem sobre a dose convencional, ao proporcionar menos episódios de sangramento e redução do efeito deletério sobre o HDL-C. A tibolona na dose de 1,25 mg manteve a mesma eficácia preventiva de perda óssea que a dose de 2,5 mg.

Efeitos sobre os sintomas menopausais

Os estudos comparativos disponíveis sugerem a equivalência da eficácia entre a tibolona e os regimes estrogênicos no tratamento dos sintomas menopausais. Vários estudos demonstram a eficácia da tibolona 1,25 mg no alívio dos sintomas vasomotores e sobre a atrofia genital relacionada à menopausa.

Gallagher *et al.* (2001) observaram que a incidência das ondas de calor foi menor nas pacientes tratadas com doses diárias de tibolona de 2,5 mg e 1,25 mg em relação ao grupo placebo (respectivamente 3,3%, 7,1% e 11,4%) após dois anos de tratamento, demonstrando assim a eficácia de doses mais baixas no alívio dessa sintomatologia.

Em estudo placebo-controlado, Hudita *et al.* (2003) demonstraram a eficácia da tibolona nas doses de 2,5 mg e 1,25 mg para alívio dos sintomas climatéricos. A tibolona nas doses de 1,25 mg e 2,5 mg demonstrou uma redução de 78% e 90% no número de pacientes com queixa de fogachos; 36% e 34% com episódios de sudorese e 44% e 51% naquelas com queixa de secura vaginal, respectivamente, após 24 semanas de tratamento. A resposta de diferentes doses de tibolona no alívio dos sintomas climatéricos em grupo de mulheres com intensa sintomatologia vasomotora foi avaliada em estudo de Landgren *et al.* (2005). A tibolona nas doses diárias de 1,25 mg, 2,5 mg e 5,0 mg apresentou eficácia na redução da frequência e na intensidade dos sintomas climatéricos, atingindo significância estatística quando comparada ao placebo.

Segundo estudo randomizado e placebo-controlado realizado por Swanson *et al.* (2006), o grupo de pacientes tratadas com a tibolona 1,25 mg apresentou redução significativa no número médio diário de fogachos, quando comparado ao grupo placebo nas semanas 8 e 12 de tratamento ($p \leq 0,003$). A diferença com relação aos valores basais com tibolona 1,25 mg e placebo foi -8,3 *versus* -5,3 na oitava semana e -8,3 *versus* -5,5 na 12ª, respectivamente. Houve também uma tendência de significância estatística na quarta semana ($p = 0,058$; diferença de -6,0 *versus* -4,6; respectivamente). Resultados similares foram observados com relação à severidade dos sintomas vasomotores. Com relação aos sintomas de atrofia genital, os autores observaram que o grupo de mulheres tratadas com tibolona 2,5 mg e 1,25 mg apresentou melhora das queixas de secura e coceira vaginais em relação ao grupo placebo. No entanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Efeitos sobre o metabolismo ósseo

A deficiência estrogênica da menopausa aumenta a remodelação óssea, resultando na perda da densidade mineral óssea (DMO) e osteoporose. A tibolona e seus metabólitos possuem propriedades antirreabsortivas que mantêm a massa óssea por diminuição de sua remodelação, comportando-se assim como o estrogênio nos ossos. Esses efeitos benéficos já foram amplamente demonstrados com a tibolona 2,5 mg.

Na última década, vários estudos demonstraram que a tibolona em dose mais baixa do que a convencional (1,25 mg/d) apresentou eficácia comprovada na prevenção da perda óssea em pacientes pós-menopausadas e, possivelmente, estabilização no tratamento da osteoporose pós-menopausal.

Berning *et al.* (1996) estudaram os efeitos sobre a perda óssea trabecular e cortical em grupos de mulheres recebendo doses diárias de 1,25 mg (36 mulheres) e 2,5 mg (35 mulheres), comparativamente a um grupo placebo. O estudo foi randomizado e teve duração de dois anos. Ficou demonstrado que ambas as doses de tibolona produziram aumento significativo na densidade trabecular e cortical óssea, embora o aumento tenha sido maior com a dose diária de 2,5 mg. Os autores também constataram melhora nos níveis de fosfatase alcalina e fósforo em ambos os grupos, indicando diminuição da reabsorção óssea.

Em estudo duplo-cego e placebo-controlado, Bjarnason *et al.* (1996) analisaram 91 mulheres em menopausa há mais de dez anos. A tibolona foi administrada em duas doses diárias de 1,25 mg e 2,5 mg. As mulheres que receberam ambas as doses de tibolona apresentaram aumento significativo da massa óssea na coluna vertebral e antebraço, enquanto o grupo controle não demonstrou alteração ou teve redução da massa óssea. Os autores concluíram que a tibolona em ambas as doses apresentou efeito similar na prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa tardia.

O estudo de Gallagher *et al.* (2001) procurou avaliar a eficácia e a determinação da dose mínima efetiva da tibolona na prevenção da perda óssea em mulheres pós-menopausadas recentes. As voluntárias foram tratadas com doses diárias de 0,3 mg, 0,625 mg, 1,25 mg ou 2,5 mg de tibolona ou placebo. A tibolona em todas as doses avaliadas, com exceção da dose mais baixa de 0,3 mg, produziu aumento progressivo na DMO da coluna lombar e do quadril total durante dois anos de tratamento. No entanto, somente as doses de 1,25 mg e 2,5 mg produziram aumento progressivo da DMO no colo femoral. As diferenças observadas desde o início do tratamento na DMO da coluna e quadril total foram significativas ($p < 0,05$) para todas as doses de tibolona quando comparadas ao placebo. Os autores concluíram que a tibolona na dose diária de 1,25 mg é recomendada para prevenção da perda óssea em mulheres pós-menopausadas recentes devido ao efeito positivo e estatisticamente significativo no ganho de densidade óssea da coluna lombar e do colo do fêmur.

Gambacciani *et al.* (2004) estudaram o efeito da tibolona nas doses de 1,25 mg e 2,5 mg sobre a DMO e nos marcadores bioquímicos de remodelação óssea em mulheres na pós-menopausa recente comparadas ao placebo. Os autores observaram que, no grupo controle, houve redução significativa da densidade mineral na coluna e no fêmur ($p < 0,05$) após 12 e 24 meses de tratamento. Nos dois grupos tratados com a tibolona, houve aumento significativo da DMO da coluna e do fêmur ($p < 0,05$) após 12 e 24 meses de tratamento. No grupo controle, os níveis dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea (excreção urinária de hidroxiprolina/creatinina e nível plasmático de osteocalcina) permaneceram constantes, enquanto nos dois grupos tratados com tibolona foi observada redução similar e com significância estatística ($p < 0,05$) durante o período de tratamento.

Efeitos sobre a libido

A administração diária de tibolona 2,5 mg durante um ano aumentou efetivamente o desempenho sexual quando comparada aos estrogênios equinos conjugados 0,625 mg + medroxiprogesterona 2,5 mg, segundo estudo com 50 mulheres menopausadas realizado por Kökçü *et al.* (2000). O aumento do desejo sexual ($p = 0,001$) e da frequência coital ($p = 0,014$) foi estatisticamente significativo nas mulheres que receberam a

tibolona. No grupo tratado com tibolona, 52% das mulheres relataram aumentos relacionados ao desejo sexual comparados aos 14% do grupo dos estrogênios. Os efeitos adversos entre os dois grupos não foram estatisticamente diferentes.

Hudita *et al.* (2003) avaliaram a qualidade da vida sexual de 120 mulheres tratadas durante 24 semanas com placebo, tibolona 1,25 mg e tibolona 2,5 mg. A taxa das pacientes que relataram pelo menos qualidade de vida sexual aceitável aumentou de 56% para 82% com placebo, de 51% para 96% com tibolona 1,25 mg e de 37% para 100% com tibolona 2,5 mg. Os resultados no grupo de pacientes com tibolona nas duas doses foram significativamente melhores quando comparados ao grupo tratado com placebo nas avaliações com quatro, 12 e 24 semanas. O grupo da tibolona 1,25 mg demonstrou melhora acentuada da qualidade da vida sexual após 12 semanas de tratamento, porém, os resultados foram mais favoráveis para o grupo tratado com tibolona 2,5 mg no final do estudo (24 semanas).

Efeitos sobre os lipídios

O colesterol total foi significativamente mais baixo nas mulheres que receberam tibolona ($p = 0,008$) e estrogênios ($p = 0,0004$) comparado às mulheres que não receberam terapia nenhuma. O HDL foi também mais baixo no grupo tibolona ($p < 0,0001$) enquanto o LDL foi mais baixo no grupo de estrogênios ($p < 0,0001$).

Em pequenos estudos de curta duração (6-8 semanas) e em um estudo de longa duração (12 meses), reduções significantes de HDL foram observadas com a tibolona, mas não com o valerato de estradiol ou o 17-beta-estradiol em mulheres ooforectomizadas ou naturalmente menopausadas, segundo estudos de Mendoza *et al.* (2000), Netelenbos *et al.* (1991a), Crona *et al.* (1983). Em dois estudos de longo prazo com protocolos similares comparando os efeitos da tibolona com o regime estroprogestativo nos perfis lipídicos, as alterações em ambos os tratamentos foram mais benéficas, mas uma alteração favorável nos triglicérides e desfavorável no HDL foi associada apenas à tibolona, conforme estudos de Farish *et al.* (1999), Milner *et al.* (1996). Outros estudos pequenos de tratamentos de longo prazo (acima de 36 meses) com a tibolona sozinha, realizados por Kloosterboer *et al.* (1990) e Tax *et al.* (1987), reportaram que os níveis de HDL reduzidos durante a terapia são apenas temporários e tendem a se normalizar durante a terapia prolongada.

Efeitos sobre a coagulação

A tibolona não foi associada aos efeitos adversos significantes no sistema de coagulação e induziu um efeito estimulatório benéfico potencial na fibrinólise sanguínea, segundo Walker *et al.* (1985), Cortes-Prieto (1987), Parkin *et al.* (1987) e Tax *et al.* (1987a). Em contraste, foi reportado por Ellerington *et al.* (1992) e Parkin *et al.* (1987) que os estrogênios produziram essencialmente efeitos opostos à tibolona no sistema fibrinolítico e evidência de hipercoagulação em muitos estudos, sugerindo risco aumentado de trombose, embora isso tenha sido contestado por outros investigadores, Notelovitz & Greig (1976), Ellerington *et al.* (1992) e Hammond *et al.* (1979).

Recentemente, Skouby *et al.* (2007) compararam o efeito da combinação estroprogestativa de estrogênio conjugado equino + acetato de medroxiprogesterona (CEE/MPA) com a tibolona nas doses de 1,25 mg e 2,5

mg com relação aos parâmetros da coagulação sanguínea. Os resultados observados nos dois grupos de tratamento com tibolona foram similares e, portanto, foram avaliados em conjunto. Ficou demonstrado que a tibolona induziu menos alterações farmacológicas na coagulação sanguínea e exerceu um efeito favorável sobre a taxa de resistência da proteína C ativada (PCA) quando comparada à terapia estroprogestativa. Os achados sugerem que a tibolona pode exercer menor risco potencial para fenômenos tromboembólicos, conforme os resultados de observação clínica.

Efeitos sobre o endométrio

A tibolona, ao contrário dos estrogênios, não induz estimulação endometrial devido à ação progestagênica do metabólito delta-isômero nesse tecido. Tanto a tibolona quanto a TH combinada com estradiol e acetato de noretisterona não causaram significativo espessamento do endométrio durante um ano de tratamento. A tibolona em uma dose oral diária de 2,5 mg e 17-beta-estradiol 2 mg + acetato de noretisterona 2 mg foram administrados em 100 mulheres menopausadas por um ano em grupos distintos.

No início do estudo, nenhuma das mulheres apresentou espessura endometrial maior do que 5 mm. O tratamento aumentou a espessura do endométrio em ambos os grupos, mas, no final do primeiro ano, 86% das mulheres do grupo da tibolona e 93% do grupo de estradiol + acetato de noretisterona, ainda permaneceram com espessura do endométrio menor do que 5 mm.

Huber *et al.* (2002), em estudo realizado com 501 mulheres, compararam o sangramento vaginal entre as usuárias de tibolona e da associação estroprogestativa (EC 0,625 mg/AMP 5 mg) em regime combinado contínuo. Os resultados demonstraram uma taxa significativamente menor de sangramento vaginal durante os ciclos 4-6 no grupo da tibolona em relação ao grupo EC/AMP, com 15% e 26,9%, respectivamente.

Tanto sangramento quanto *spotting* (escape) ocorreram significativamente em menos indivíduos do grupo da tibolona do que no grupo de estradiol + acetato de noretisterona (28% *versus* 50%, $p = 0,002$), segundo Doren *et al.* (1999).

Em estudo de Berning *et al.* (2000) com grupo de mulheres na pós-menopausa recente, foram avaliados os efeitos das duas doses diárias de tibolona (2,5 mg e 1,25 mg) comparadas ao grupo placebo. Os resultados demonstraram que o grupo tratado com tibolona apresentou mais episódios de sangramento do que o grupo placebo, no entanto, a dose de 1,25 mg produziu menos episódios de sangramento do que a dose de 2,5 mg.

O estudo THEBES (*Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study*) randomizou 3.240 mulheres para avaliar a segurança endometrial da tibolona nas doses diárias de 1,25 mg e 2,5 mg, comparadas com a EC/AMP. Também foram avaliados os efeitos da tibolona comparados ao do grupo EC/AMP sobre o padrão de sangramento e incidência de dor mamária.

Não foi observado nenhum caso de hiperplasia ou carcinoma do endométrio nos grupos da tibolona, enquanto no grupo tratado com EC/AMP foram observados dois casos de hiperplasia endometrial. O número de mulheres diagnosticadas com pólipos endometriais foi similar nos três grupos de tratamento e não houve nenhum caso de pólipo carcinomatoso. Os episódios de sangramento vaginal/*spotting* foram menos frequentes nos grupos da tibolona quando comparados ao de EC/AMP. Durante os primeiros seis meses de tratamento,

foi observado sangramento em 9,4%, 14,5% e 36,7% das mulheres tratadas com tibolona 1,25 mg, 2,5 mg e EC/AMP, respectivamente. No final de dois anos de tratamento, o número de mulheres que apresentaram amenorreia em um período de 13 semanas foi 78,7%, 71,4% e 44,9%, respectivamente, nos grupos de tibolona 1,25 mg, tibolona 2,5 mg e EC/AMP. O sangramento vaginal reportado como evento adverso foi significativamente menor ($p < 0,001$) nas pacientes tratadas com tibolona – 3,2% com 1,25 mg e 4,1% com 2,5 mg, quando comparado ao grupo EC/AMP. A incidência de dor mamária foi significativamente maior no grupo EC/AMP (9,7%) quando comparado aos dois grupos tratados com tibolona ($p < 0,001$), segundo estudo de Archer *et al.* (2007).

Efeitos sobre o tecido mamário

A maioria dos estudos não demonstrou alterações significativas na densidade mamária em curto e longo prazo durante o uso da tibolona. Ela e seus metabólitos, diferentemente da TH convencional, inibem a sulfatase e a 17beta-HSD, determinando uma resposta menos proliferativa na glândula mamária, que, sob o ponto de vista clínico, traduz-se em menor sensibilidade e ausência de alteração da densidade mamográfica. Embora os dados a respeito da relação entre densidade mamográfica e risco elevado de câncer de mama sejam conflitantes, está estabelecido que a TH convencional aumenta a densidade mamográfica, reduzindo em 15% a sensibilidade da mamografia.

Em estudo randomizado com seguimento de um ano, comparando a tibolona e a EC/AMP, Valdivia *et al.* (2002) observaram que a terapia com tibolona promoveu diminuição significativa da densidade mamográfica e do marcador de proliferação celular (Ki-67) e o aumento do anticorpo pró-apoptótico (Bcl₂) nas usuárias de tibolona quando comparadas às de TH estroprogestativa.

Lundström *et al.* (2002) compararam os efeitos da terapia com tibolona e TH combinada (E2/NETA) com placebo na densidade mamária estudada pela mamografia. Os resultados mostraram que o aumento na densidade da mama demonstrada pela mamografia foi muito mais comum entre as mulheres que receberam TRH combinada contínua (46%- 50%) do que as que receberam tibolona (2%-6%) e placebo (0%). A diferença entre E2/NETA e placebo foi altamente significativa ($p < 0,001$). O tratamento com tibolona não diferiu daquele com placebo. O risco relativo encontrado de aumento na densidade mamária para E2/NETA *versus* tibolona foi 8,3 (IC 95% 2,7-25,0).

Quanto aos sintomas mamários, os efeitos da terapia com tibolona quando comparados com de outras formas de TH promovem menor sensibilidade mamária e apresentam menor taxa de mastalgia. Em estudo comparativo entre usuárias de tibolona e da associação E2/NETA, Hammar *et al.* (1998) observaram que entre as usuárias de tibolona a sensibilidade mamária foi relatada por 20% das mulheres, enquanto com a terapia hormonal estroprogestativa (THE) esse sintoma esteve presente em 54% das usuárias. No estudo de Lundström *et al.* (2002), entre as 166 mulheres avaliadas, a dor mamária foi significativamente reportada com menor frequência como evento adverso no grupo da tibolona ($n = 2,4\%$) do que no grupo de E2/NETA ($n = 18,33\%$, $p < 0,001$). Nenhuma dor mamária foi reportada no grupo placebo. A dor mamária foi suficientemente intensa em três

pacientes do grupo de E2/NETA, resultando na descontinuação do tratamento. Archer *et al.* (2007) observaram incidência significativamente maior de dor mamária no grupo de TH combinada com EC/AMP (9,7%) quando comparado aos grupos da tibolona 1,25 mg (2,8%) e 2,5 mg (2,5 %, $p < 0,001$). A taxa de descontinuação causada pela dor mamária durante todo o período de tratamento foi significativamente maior no grupo EC/AMP (0,9%) em relação aos grupos da tibolona 1,25 mg (0,3%) e 2,5 mg (0,1%).

3-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A tibolona é um agente esteroideal sintético derivado da nortestosterona (C-19), com peso molecular de 312,455 e fórmula empírica $C_{12}H_{28}O_2$

Após administração oral, a tibolona é rapidamente metabolizada em três compostos que contribuem para o perfil farmacodinâmico da tibolona. Dois dos seus metabólitos (3alfa e 3beta-hidroxitibolona) apresentam atividade estrogênica, o terceiro (isômero-delta4 da tibolona) apresenta atividade progestagênica e androgênica. A tibolona exerce efeitos tecido-seletivos devido ao metabolismo local e aos efeitos locais nos sistemas enzimáticos. Estudos em animais confirmaram que a tibolona oral tem fraca atividade estrogênica, aproximadamente 1/30 em relação ao etinilestradiol, sua potência androgênica é de 1/50 em relação à metiltestosterona, enquanto sua atividade progestacional endometrial é menor do que um oitavo em relação à noretindrona. No entanto, os resultados de estudos *in vivo* sugeriram maior atividade androgênica do que a observada nos estudos bioanalíticos em animais.

A tibolona inibe a ovulação, bloqueia a secreção de gonadotropinas, previne a perda óssea pós-ooforectomia e restaura a libido após castração em modelos animais.

Estudos clínicos investigando os efeitos hormonais da tibolona oral reportaram a eficácia do fármaco na supressão das gonadotropinas plasmáticas em mulheres pós-menopausadas e inibição da ovulação em mulheres férteis.

Não foi relatada hiperplasia endometrial após administração em longo prazo.

O mecanismo da tibolona no alívio dos sintomas da menopausa pode estar relacionado ao aumento secretório das betaendorfinas e betalipoproteínas plasmáticas.

Os níveis circulantes de ambos peptídios são normalmente mais baixos em mulheres pós-menopausadas em relação às mulheres férteis, e os aumentos das concentrações plasmáticas induzidos pela tibolona estão correlacionados ao alívio dos fogachos e outros sintomas menopausais. A tibolona parece tão efetiva quanto os estrogênios conjugados na restauração dos níveis circulantes de betaendorfina e betalipoproteína em pacientes pós-menopausadas.

O benefício da tibolona na redução da reabsorção óssea em mulheres pós-menopausadas pode ser secundário à redução da excreção do cálcio urinário pelo aumento de sua reabsorção tubular renal, que poderia resultar em níveis séricos aumentados e diminuição secretória do hormônio da paratireoide.

A administração em longo prazo da tibolona em mulheres pós-menopausadas foi associada a diminuições significativas dos níveis de globulina de ligação do hormônio sexual (SHBG) e aumentos de testosterona livre e da relação testosterona-SHBG em estudos placebo-controlados, randomizados e duplos-cegos. Eles sugerem

que os efeitos androgênicos *in vivo* da tibolona sejam maiores do que os fracos efeitos preditivos nos estudos de ensaios em animais. Em outros estudos, as alterações lipídicas adversas induzidas pela tibolona (diminuição no HDL e apolipoproteína A1) em mulheres ooforectomizadas também sugeriram atividade androgênica do fármaco.

Ao contrário do estrogênio, a tibolona não induz estimulação endometrial significativa e hiperplasia endometrial. Esses resultados podem ser atribuídos à atividade hormonal mista do fármaco. Foram relatados efeitos estrogênicos moderados na mucosa vaginal e no muco cervical. Não há evidência de transformação endometrial de relevância clínica. Os efeitos estimulatórios mínimos da tibolona sobre o tecido endometrial parecem estar relacionados às afinidades de ligação ao receptor. A tibolona e seus metabólitos têm baixa afinidade com os receptores estrogênicos miometriais humanos. O isômero-delta4 da tibolona tem alta afinidade com o receptor da progesterona. Como os progestagênios podem inibir a síntese de receptores estrogênicos, os efeitos do isômero-delta4 da tibolona podem contribuir para a falta da estimulação endometrial *in vivo*. Estudos *in vitro* de investigação dos efeitos estrogênico, antiestrogênico e progestagênico da tibolona e seus metabólitos suportam essa afirmação.

Após administração oral, a tibolona é rápida e completamente absorvida no trato gastrointestinal, atingindo picos de concentrações plasmáticas em uma a quatro horas. A tibolona é rapidamente metabolizada aos seus três principais metabólitos ativos (3alfa-OH-tibolona, 3beta-OH-tibolona e isômero-delta4 da tibolona). A conversão metabólica da tibolona ocorre principalmente no fígado e intestino. Os metabólitos ativos exercem efeito muito fraco sobre as enzimas do citocromo P450, não se observando interação do uso concomitante com outros fármacos. Os metabólitos da tibolona exercem diferentes atividades dependendo do tecido/órgão alvo envolvido. Assim, uma atividade estrogênica é observada nos ossos, na vagina e no cérebro, mas não no endométrio e nas mamas. Esse perfil clínico indica uma ação tecidual específica da tibolona. Diferentemente de outros moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERMs), a tibolona ou seus metabólitos não exercem atividade antiestrogênica, responsável esta pela piora dos sintomas vasomotores e pela incapacidade de melhorar o trofismo do epitélio vaginal, observada quando se administra um SERM. A meia-vida dos metabólitos predominantes na circulação (3alfa-OH e 3beta-OH metabólitos) é de cerca de sete a oito horas, enquanto o delta4-isômero é apenas detectado na circulação nas primeiras duas horas após a ingestão do fármaco. Os metabólitos são excretados na bile e eliminados predominantemente nas fezes. Uma pequena quantidade é excretada na urina. A sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 45 horas.

As duas doses de tibolona disponíveis comercialmente são de 1,25 mg e de 2,5 mg. Ambas são bioequivalentes, considerando-se o pico máximo e a área sob a curva (ASC), para os 3alfa-OH e 3beta-OH metabólitos. Existe diferença de resposta clínica entre os indivíduos que certamente deve nortear o clínico na escolha da dose mais adequada.

Timmer *et al.* (2002), em estudo aberto, cruzado e randomizado, avaliaram a bioequivalência da tibolona nas doses de 1,25 mg, 2,5 mg e 5,0 mg. Ficou demonstrado que a tibolona nas doses menores de 1,25 mg e 2,5 mg apresenta bioequivalência proporcional, o que não foi demonstrado com a dose maior de 5,0 mg.

4-CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à tibolona ou a qualquer componente de sua formulação.

Não deve ser utilizado nas seguintes condições:

- gravidez e lactação;
- câncer de mama (confirmado ou suspeito);
- neoplasias estrógenos-dependentes (por exemplo, câncer de endométrio);
- processos tromboembólicos ou história pregressa dessas condições (por exemplo, tromboflebite, trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- doença tromboembólica arterial ativa ou recente (angina, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral);
- sangramento vaginal anormal, hiperplasia endometrial não tratada;
- doença hepática aguda ou história de doença hepática enquanto os testes de função hepática não retornarem aos níveis normais;
- porfiria.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para o tratamento dos sintomas pós-menopausais, a TH deve ser iniciada somente para os sintomas que afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, deve ser realizada cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios pelo menos uma vez ao ano e a TH deverá continuar somente enquanto os benefícios superarem os riscos.

Antes do início ou prosseguimento da TH, o médico deve realizar a anamnese da paciente. O exame físico (pelve e mamas) deve ser guiado pela anamnese da paciente e pelas contraindicações e advertências relacionadas para uso. Durante o tratamento, recomenda-se a realização de *check-up* periódico, de acordo com as características de cada mulher. As mulheres devem ser orientadas sobre as alterações que podem ocorrer em suas mamas e as relatarem ao médico. Investigações como a mamografia devem ser realizadas de acordo com as necessidades de cada caso.

Condições que necessitam de monitoramento

A paciente deve ser cuidadosamente monitorada caso quaisquer das condições abaixo tenham ocorrido anteriormente, estejam presentes e/ou tenham sido agravadas durante a gravidez ou o tratamento prévio hormonal:

- leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose;

- histórico ou fatores de risco para distúrbios tromboembólicos;
- fatores de risco para tumores estrógeno-dependentes;
- hipertensão, distúrbios hepáticos, diabetes mellitus (com ou sem envolvimento vascular);
- colelitíase, enxaqueca, cefaleia grave;
- lúpus eritematoso sistêmico (LES);
- história de hiperplasia endometrial;
- epilepsia;
- asma;
- otosclerose.

Condições que implicam a interrupção imediata do tratamento

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

- icterícia ou deterioração da função hepática;
- sinais de doenças tromboembólicas;
- hipertensão arterial;
- dor de cabeça tipo enxaqueca pela primeira vez.

Hiperplasia endometrial

O risco de carcinoma e hiperplasia endometrial é aumentado quando são administrados estrogênios isolados por longos períodos. Esse risco é reduzido consideravelmente pela administração de um progestagênio por pelo menos 12 dias por ciclo nas mulheres não hysterectomizadas. Como a tibolona apresenta ação progestagênica sobre o endométrio, não é necessária a adição de um progestagênio ao tratamento.

Durante os primeiros três meses de tratamento, pode ocorrer sangramento vaginal e/ou *spotting* (privação ou escape). Caso ocorra após certo período ou permaneça após a descontinuação do tratamento, deve-se fazer investigação (inclusive biópsia endometrial, se for o caso) para que seja excluída patologia endometrial.

Câncer de mama

Vários estudos foram realizados para investigação do risco aumentado de câncer de mama em mulheres que utilizam TH por longos períodos. Para toda TH, o aumento no risco se torna aparente dentro de poucos anos de uso e aumenta com a duração da administração.

Uma recente meta-análise publicada em agosto de 2019, com 108.647 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, mostrou que o risco aumentado de câncer de mama em mulheres tratadas com TH sistêmica persiste por mais de 10 anos após a descontinuação do tratamento. O estudo incluiu o acompanhamento de longo prazo de usuárias atuais de TH, mulheres que não usaram TH e mulheres que descontinuaram a TH, principalmente no início dos anos 2000. Foram comparados grupos específicos de usuárias de TH *versus* não usuárias.

Durante o acompanhamento prospectivo, 108.647 mulheres na pós-menopausa desenvolveram câncer de mama com idade média de 65 anos (desvio padrão 7); 55.575 (51%) usaram TH. Entre as mulheres com informações completas, a duração média da TH foi de 10 anos (desvio padrão 6) nas usuárias atuais e 7 anos (desvio padrão 6) nas usuárias pregressas; a idade média da menopausa foi 50 anos (DP 5) e a idade média de início da TH foi 50 anos (desvio padrão 6). Todo tipo de TH, exceto estrógenos vaginais, foi associado ao aumento de risco de câncer de mama. O aumento de risco de câncer de mama foi maior conforme maior tempo de uso de TH e para combinação estrogênio-progestagênio (THEP) do que para preparações contendo somente estrogênio (THE). Após cessar a TH, algum aumento de risco de câncer de mama persistiu por mais de 10 anos; e sua magnitude depende da duração do uso prévio. Nas usuárias de TH no passado por até 1 ano, não foi demonstrado aumento no risco de câncer de mama.

Tabela 1: Resumo do risco de câncer de mama em usuárias de THEP ou THE por 5 ou 10 anos.

Risco de câncer de mama				
	Risco total até 69 anos (sem uso ou após 5 anos de uso da TH)		Risco total até 69 anos (sem uso ou após 10 anos de uso da TH)	
	Casos por 1000 mulheres sem uso de TH	Casos extras por 1000 mulheres que usam TH após 5 anos	Casos por 1000 mulheres sem uso de TH	Casos extras por 1000 mulheres que usam TH após 10 anos
THE	63	+5	63	+11
THEP sequencial	63	+14	63	+29
THEP contínua	63	+20	63	+40

* Adaptado do estudo: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)). The Lancet. Published August 29, 2019.

Tromboembolismo venoso (TEV)

A THE ou THEP está associada a risco relativo aumentado de desenvolvimento de TEV, como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Um estudo controlado randomizado e estudos epidemiológicos encontraram um risco 2-3 vezes maior em usuárias em relação às não usuárias. A ocorrência do evento é mais provável no primeiro ano da TH do que mais tarde. Não se sabe se este medicamento apresenta o mesmo nível de risco.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem história pessoal ou familiar, obesidade grave (IMC maior do que 30 kg/m²) e LES. Não há consenso sobre o papel das veias varicosas no TEV.

Pacientes com história de TEV ou estados trombofílicos apresentam risco aumentado para TEV. A TH pode ser aditiva para esse risco. História pessoal ou familiar de tromboembolismo ou aborto espontâneo recorrente

deve ser investigada, a fim de excluir uma predisposição trombofílica. Até que haja avaliação minuciosa dos fatores trombofílicos ou que o tratamento com anticoagulantes seja iniciado, a TH nessas mulheres é contraindicada. Mulheres que já fazem uso de anticoagulantes requerem cuidadosa avaliação do risco-benefício do uso da TH.

O risco de TEV pode estar temporariamente aumentado no caso de imobilização prolongada, trauma ou cirurgia maior. Como em todos os pacientes em fase pós-operatória, medidas profiláticas devem ser tomadas a fim de prevenir TEV pós-cirúrgico.

Na necessidade de imobilização prolongada após cirurgia eletiva, principalmente cirurgia abdominal ou ortopédica de membros inferiores, é recomendável, se possível, a interrupção temporária da TH 4-6 semanas antes da cirurgia. O tratamento pode, então, ser reiniciado apenas quando a mulher não estiver mais imobilizada. Caso ocorra o desenvolvimento de TEV após o início da terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser aconselhadas a contatar o seu médico imediatamente caso percebam sintomas tromboembólicos potenciais (inchaço doloroso de uma perna, dor repentina no peito, dispneia).

Doença coronária arterial (DAC)

Não há evidências de estudos controlados randomizados dos benefícios cardiovasculares associados ao uso contínuo combinado de estrogênios conjugados e MPA. Dois grandes estudos clínicos (WHI e HERS) demonstraram possível aumento no risco de morbidade cardiovascular no primeiro ano de uso e nenhum benefício global. Para os demais medicamentos de TH, existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados de investigação dos efeitos de morbidade e mortalidade cardiovascular. Portanto, não se sabe se esses achados se estendem aos demais medicamentos para TH.

Acidente vascular cerebral (AVC)

Um grande estudo clínico randomizado (WHI) encontrou como resultado secundário risco aumentado de AVC isquêmico em mulheres saudáveis usuárias de terapia contínua com estrogênios conjugados combinados ao MPA. Porém, não se sabe se o risco aumentado se estende aos outros medicamentos para TH.

Câncer de ovário

O uso prolongado (mínimo 5-10 anos) de medicamentos para TH contendo apenas estrogênio em mulheres histerectomizadas foi associado ao risco aumentado de câncer de ovário em alguns estudos epidemiológicos. Não se sabe, porém, se esse risco aumentado se estende também ao uso prolongado de TH combinada.

Outras condições

A tibolona pode causar irregularidades do ciclo e inibição da ovulação em mulheres na pré-menopausa. A tibolona pode causar leve diminuição da globulina transportadora de tiroxina (TBG) e do T4 total. Os níveis de T3 total permanecem inalterados. Enquanto a tibolona diminui os níveis da SBHG, os níveis da globulina transportadora de corticosteroide (CBG) e cortisol circulante permanecem inalterados.

Não há evidência conclusiva para a melhora da função cognitiva. Existem algumas evidências de estudo sobre o risco aumentado de provável demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo de estrogênios conjugados combinados ao MPA após 65 anos de idade. Porém, não se sabe se esses achados se aplicam às mulheres pós-menopausadas mais jovens ou a outros medicamentos para TH.

Uso em idosos

Não há evidências de diferenças nos parâmetros farmacocinéticos em idosos. Estudos demonstraram que não há necessidade de ajuste posológico em mulheres menopausadas com 45-65 anos ou 65-75 anos de idade.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática

Estudo realizado com a utilização de dose única de 2,5 mg de tibolona em pacientes com insuficiência renal demonstrou não haver necessidade de redução da dose. Os parâmetros farmacocinéticos da tibolona e de seus três metabólitos foram independentes do grau de comprometimento hepático.

Mulheres grávidas

Categoria de risco na gravidez: X.

Em caso de ocorrência de gravidez, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Não há dados clínicos do uso da tibolona durante a gravidez, e estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva.

Este medicamento não deve ser utilizado como anticoncepcional.

Este medicamento pode causar doping.

6-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os indutores enzimáticos como fenitoína, carbamazepina e rifampicina podem reduzir a atividade da tibolona. Não se deve administrar anticoagulantes (como varfarina) com a tibolona para evitar o risco de hemorragia. Estudos *in vitro* revelaram interação mínima da tibolona com as enzimas do citocromo P450. Parece que a tibolona não inibe clinicamente e significativamente as enzimas do citocromo P450 e também não é influenciada por outros fármacos que interagem com as enzimas do citocromo P450.

Um estudo *in vivo* demonstrou que o tratamento simultâneo com tibolona afeta moderadamente a farmacocinética do substrato midazolam do citocromo P450CYP3A4. Diante disso, são esperadas interações medicamentosas da tibolona com outros substratos do CYP3A4, porém, a relevância clínica depende das propriedades farmacológicas e farmacocinéticas do substrato envolvido.

Foram relatadas interações com os seguintes fármacos: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepin, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina. Em casos isolados, pode ocorrer aumento ou diminuição dos efeitos dos antidepressivos tricíclicos pelos estrogênios, com paradoxal perda do efeito



antidepressivo, ainda que haja manifestação de toxicidade tricíclica (sonolência, hipotensão e acatisia) simultaneamente. Parece que os efeitos da interação são estrógeno-dependentes.

7-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

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.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos circulares biconvexos brancos. Livre de partículas estranhas. Odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8-POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para alívio dos sintomas menopausais, prevenção da perda óssea e manutenção da morfologia endometrial, a dose diária de 1,25 mg tem se mostrado eficaz. A dose diária de 2,5 mg é mais eficaz para as pacientes com sintomatologia mais acentuada e que necessitam de alívio mais rápido dos sintomas. O médico assistente escolherá a dose adequada para cada paciente. Para melhores resultados, o tratamento deve ter a duração de pelo menos três meses.

Deve ser administrado um comprimido ao dia, com auxílio de um pouco de líquido, preferencialmente no mesmo horário.

- Início do tratamento: mulheres com menopausa natural devem iniciar o tratamento pelo menos 12 meses após seu último sangramento natural. Em caso de menopausa artificial, o tratamento pode ser iniciado imediatamente.

- Alteração de TRH combinada ou sequencial: para mulheres que estão alterando a reposição hormonal sequencial para a tibolona, o tratamento deve iniciar-se no dia seguinte ao término do regime anterior. Quando for alteração de uma terapia de reposição combinada para tibolona, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento.

A TH só deve ser iniciada para alívio dos sintomas da pós-menopausa que tem um efeito adverso sobre a qualidade de vida e deve ser continuada apenas pelo tempo em que o benefício no alívio dos sintomas da menopausa superar os riscos associados com o uso de TH.

9-REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): dor abdominal, aumento de peso, sangramento vaginal ou *spotting*, leucorreia, dor mamária, prurido vaginal, monilíase vaginal, vaginite, hipertricose.

Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): amnésia.

Câncer de mama: de acordo com as evidências de um grande número de estudos epidemiológicos e de um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative* (WHI), o risco global de câncer de mama aumenta com o aumento da duração da TH em usuárias atuais ou recentes.

Para a THE, as estimativas do risco relativo (RR) de uma reanálise dos dados originais de 51 estudos epidemiológicos (em que $> 80\%$ da TH utilizada foi estrogênio isolado) e do estudo epidemiológico *Million Women Study* (MWS) foram similares a 1,35 (95%IC: 1,21-1,49) e 1,30 (95%IC: 1,21-1,40), respectivamente.

Para a THEP, diversos estudos epidemiológicos relataram um risco global mais elevado de câncer de mama se comparado ao estrogênio isolado.

O MWS relatou que, comparado às não usuárias, o uso de vários tipos de THEP foi associado à maior risco de câncer de mama (RR = 2,00; 95%IC: 1,88-2,12) do que com o uso de estrogênio isolado (RR = 1,30; 95%IC: 1,21-1,40) ou tibolona (RR = 1,45; 95% IC: 1,25-1,68).

O estudo WHI relatou um risco estimado de 1,24 (95% IC: 1,01-1,54) após 5-6 anos de uso de THEP (EEC + MPA) em todas as usuárias comparadas ao grupo placebo.

Os riscos absolutos calculados a partir dos estudos MWS e WHI estão apresentados a seguir:

O MWS estimou, a partir da incidência média conhecida de casos de câncer de mama em países desenvolvidos, que:

- para não usuárias de TH, é esperado o diagnóstico de câncer de mama aproximadamente em 32 de cada 1.000, com idade entre 50 e 64 anos;
- para 1.000 usuárias de TH usuais ou recentes, o número de casos adicionais durante o período correspondente será:
 - Entre 0-3 (melhor estimativa = 1,5) para usuárias de THE, para cinco anos de uso e entre 3-7 (melhor estimativa = 5) para dez anos de uso;
 - Entre 5-7 (melhor estimativa = 6) para usuárias de THEP, para cinco anos de uso e entre 18-20 (melhor estimativa = 19) para dez anos de uso.

O estudo WHI estimou que após 5-6 anos de acompanhamento de mulheres entre 50-79 anos de idade, um adicional de oito casos de câncer de mama invasivo por 10.000 mulheres/ano seria devido à THEP (EEC + MPA). De acordo com os cálculos dos dados do estudo, estima-se que:

- para cada 1.000 mulheres do grupo placebo, aproximadamente 16 casos de câncer de mama invasivo seriam diagnosticados em cinco anos;
- para cada 1.000 mulheres usuárias de THEP (EEC + MPA), o número de casos adicionais seria entre 0-9

(melhor estimativa = 4) para cinco anos de uso.

O número de casos adicionais de câncer de mama em mulheres que utilizam TH é similar para todas as mulheres que iniciaram a TH, independentemente da idade de início do uso (entre 45-55 anos de idade).

Uma recente meta-análise publicada em agosto de 2019, com 108.647 mulheres com câncer de mama, mostrou que o risco aumentado de câncer de mama em mulheres tratadas com TH sistêmica persiste por mais de 10 anos após a descontinuação da TH. O estudo incluiu o acompanhamento de longo prazo de usuárias atuais de TH, mulheres que não usaram TH e mulheres que descontinuaram a TH, principalmente no início dos anos 2000. (Vide Item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Câncer endometrial: em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia e câncer endometrial aumenta com a duração do uso de estrogênios isolados. A adição de um progestagênio à terapia com estrogênio isolado diminui extremamente esse risco.

Foram relatados casos de hiperplasia e câncer endometrial em pacientes tratadas com tibolona, entretanto, uma relação causal não foi estabelecida.

Outras reações com frequência desconhecida: dor de cabeça, vertigem (tontura), distúrbio gastrointestinal, edema (inchaço), enxaqueca, depressão, coceira (*rash*), distúrbios visuais, dor nas juntas e nos músculos, alterações no fígado.

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

10-SUPERDOSE

Não se tem informação de intoxicação grave com tibolona. A toxicidade oral da substância é muito baixa. Em caso de superdosagem, adotar tratamento de suporte, se necessário.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.0390.0136

Farm. Resp.:

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:



FARMOQUÍMICA S/A

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Fabricado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300 – Jacaré

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 20970-032

CNPJ: 33.349.473/0003-10



RECICLÁVEL

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/12/2020.

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
31/05/2012	0453406/12-9	(1808) - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	31/05/2012	0453406/12-9	(1808) - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	–	Adequação dos dizeres legais	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84
05/07/2013	0545295/13-3	(10457) - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	0545295/13-3	(10457) - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Adequação à RDC 47/2009	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35
02/01/2014	0001896/14-1	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/01/2014	0001896/14-1	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Atualização no item “composição” de acordo com aprovação de Alteração Maior de Excipiente	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35

07/05/2014	0350745/14-9	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2014	0350745/14-9	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Notificação de texto de bula, de acordo com bula padrão	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84
12/08/2014	0659631/14-2	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2014	0659631/14-2	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Descrição correta das características físicas do produto, conforme deferimento de Alteração Maior de Excipiente	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84
30/04/2015	0378055/15-4	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	30/04/2015	0378055/15-4	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	–	Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84

24/04/2018	0322179/18-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2018	0322179/18-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Atualização dos dizeres legais	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84
26/06/2018	0509132/18-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2018	0509132/18-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Reações adversas (Atualização da bula conforme atualização da bula padrão)	VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35
23/01/2019	0072263/19-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2019	0072263/19-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Inclusão da apresentação com 14 comprimidos e alteração das logos do SAC e FQM	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14 1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35

27/12/2019	3584584/19-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/12/2019	3584584/19-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Retirada da apresentação com 14 comprimidos Atualização conforme bula do medicamento de referência (inclusão de informação sobre câncer de mama)	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35
26/11/2020	4178120/20-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Reações Adversas	VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35
05/03/2024	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Contraindicações; Cuidados de armazenamento; Dizeres legais.	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35



REDUCLIM[®]

Farmoquímica S/A

Comprimidos

2,5 mg

REDUCLIM®

tibolona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÃO:**

Comprimidos – tibolona 2,5 mg - embalagem contendo 35 ou 84 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido contém:

tibolona.....2,5 mg

excipientes q.s.p.1 comprimido

Excipientes: estearato de magnésio, lactose anidra, amido de milho e palmitato de ascorbila.

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 Reduclim® deve se basear na avaliação individual das condições de risco da paciente, e, particularmente nas mulheres com mais de 60 anos de idade, deve ser considerado o risco de acidente vascular cerebral (ver 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 2,5 mg 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.

Tibolona 2,5 mg 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 de Reduclim®. Dois dos metabólitos (3 α -OH-tibolona e 3 β -OH-tibolona) apresentam atividade estrogênica, ao passo que o terceiro metabólito (isômero $\Delta 4$ da tibolona) apresenta atividade progestagênica e androgênica.

Reduclim® permite a reposição da perda na produção estrogênica em mulheres na pós-menopausa e alivia os sintomas menopáusicos.

Reduclim® 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 2,5 mg 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 $\Delta 4$ da tibolona também são muito baixos. Portanto, alguns parâmetros farmacocinéticos não podem ser determinados. Níveis de pico plasmático dos metabólitos 3α -OH e 3β -OH são mais altos, mas não ocorre acúmulo.

Tabela 1 – Parâmetros farmacocinéticos de tibolona 2,5 mg

	tibolona		Metabólito 3α -OH		Metabólito 3β -OH		Isômero $\Delta 4$	
	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	--	--	--	--
AUC_{0-24} (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 (i.e. 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 Reduclim®;
- porfiria.

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, o uso de Reduclim® 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 Reduclim® 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 Reduclim®, 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 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 prescrito 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 2,5 mg. 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 medicamento 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 aumento com um risco de 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 recomendada. 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 identificados pela triagem). Se um defeito trombofílico que segrega com trombose em membros da família é identificado ou se o defeito é grave (por 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.
- Reduclim® não deve utilizado como contraceptivo.
- O tratamento com tibolona resulta em diminuição acentuada dose-dependente dos níveis de colesterol HDL (de -16,7% com a dose de 1,25 mg para -21,8% com a dose de 2,5 mg 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. 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 de idade.

Gravidez e lactação

Reduclim® é contraindicado durante a gravidez e lactação (veja o item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Caso ocorra gravidez durante o uso de Reduclim® o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Não há dados clínicos do uso de Reduclim® 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

Reduclim® não é conhecido 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 ≥ 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

Reduclim® é produto de uso exclusivo em pacientes adultas.

Uso em insuficiência hepática, cardíaca e renal

Reduclim® é contraindicado 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 Reduclim®.

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 Reduclim® 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 Reduclim® e anticoagulantes, especialmente ao iniciar ou interromper o tratamento concomitante com Reduclim®. 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

Cuidados de conservação

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

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.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos circulares biconvexos brancos. Apresenta sulco em uma face e na outra a gravação TL. Livre de partículas estranhas. Odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8-POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Reduclim® comprimidos 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 Reduclim® um progestagênio separado.

Iniciando Reduclim®

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

Antes de iniciar o tratamento com Reduclim[®], qualquer sangramento vaginal irregular/não previsto, com ou sem TRH, deve ser pesquisado para excluir doença maligna (ver “CONTRAINDICAÇÕES”).

Mudando de TRH combinada contínua ou sequencial para Reduclim[®]

Em mulheres mudando de uma formulação de TRH sequencial, deve-se iniciar o tratamento com Reduclim[®] 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 pode 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 4079 mulheres receberam doses terapêuticas de tibolona (1,25 ou 2,5 mg) e 3476 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 gastrintestinal, depressão, efeitos no sistema músculo-esquelético 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. ADVERTÊNCIA 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-usuários de TRH por um período de 5 anos*2	Taxa de risco e IC 95% #	Casos adicionais por 1.000 usuários 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 1000 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 1,25 mg (28/2249) em comparação com placebo (13/2257). 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 1000 mulheres com idade entre 50-59 anos e, em 11 por 1000 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 1000 usuárias com idade de 50-59 anos e 13 por 1000 mulheres com idade entre 60 e 69 anos.

Outras reações

Outras reações adversas foram relatadas em associação ao tratamento com 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 ácida (veja o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Não há evidência para sugerir que o risco de infarto do miocárdio com 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 de idade (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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.0390.0136

Farm. Resp.:

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Produzido por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300 – Jacaré

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 20970-032

CNPJ: 33.349.473/0003-10



RECICLÁVEL

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 31/03/2021.

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
31/05/2012	0453406/12-9	(1808) - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	31/05/2012	0453406/12-9	(1808) - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	–	Adequação dos dizeres legais	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84
05/07/2013	0545295/13-3	(10457) - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	0545295/13-3	(10457) - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Adequação à RDC 47/2009	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35
02/01/2014	0001896/14-1	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/01/2014	0001896/14-1	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Atualização no item “composição” de acordo com aprovação de Alteração Maior de Excipiente	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35
07/05/2014	0350745/14-9	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2014	0350745/14-9	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Notificação de texto de bula, de acordo com bula padrão	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84

12/08/2014	0659631/14-2	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2014	0659631/14-2	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Descrição correta das características físicas do produto, conforme deferimento de Alteração Maior de Excipiente	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84
30/04/2015	0378055/15-4	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	30/04/2015	0378055/15-4	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	–	Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84
24/04/2018	0322179/18-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2018	0322179/18-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Atualização dos dizeres legais	VP e VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84
25/06/2018	0509132/18-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2018	0509132/18-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	Reações adversas (Atualização da bula conforme atualização da bula padrão)	VPS	1,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35

23/01/2019	0072263/19-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2019	0072263/19-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Inclusão da apresentação com 14 comprimidos e alteração das logos do SAC e FQM	VP e VPS	2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84
16/05/2019	0436158/19-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2019	0436158/19-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Atualização da bula conforme atualização da bula do MR Livial. Os itens alterados foram: 5. Advertências e precauções e 9. Reações adversas	VP e VPS	2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84
27/12/2019	3584584/19-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/12/2019	3584584/19-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Retirada da apresentação com 14 comprimidos	VP e VPS	2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84

26/11/2020	4178120/20-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Reações Adversas	VPS	2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84
05/03/2024	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Contraindicações; Cuidados de armazenamento; Dizeres legais.	VP e VPS	2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 35 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 84