

CLINDELLA[®]
(tibolona)

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimidos

2,5 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CLINDELLA®

tibolona

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 2,5 mg em embalagem com 15, 30, 60, 90, 200 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

tibolona: 2,5 mg

Excipientes* qsp: 1 comp.

*Excipientes: lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, citrato de sódio di-hidratado, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA 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 CLINDELLA® 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 “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos clínicos realizados com CLINDELLA® 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 CLINDELLA® (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.

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

CLINDELLA® permite a reposição da perda na produção estrogênica em mulheres na pós-menopausa e alivia os sintomas menopáusicos. CLINDELLA® 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 (ver “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 CLINDELLA® 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 CLINDELLA® (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 (ver “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 – CLINDELLA® 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, ver “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 CLINDELLA®
- Porfiria

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, o uso de CLINDELLA® 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 CLINDELLA® 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 (ver “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 (ver “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 CLINDELLA®, em particular:

- leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose;
- história de, ou fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (ver 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 (ver 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 CLINDELLA® foi prescrito na prática médica normal apresentam aumento do risco de apresentar diagnóstico de câncer de endométrio (ver também “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 (ver “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 (ver “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*).

Tromboembolismo venoso

- A TRH com estrogênio ou estrogênio-progestagênio está associada com aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TV), como por exemplo, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Um estudo controlado randomizado e estudos epidemiológicos encontraram um risco 2 – 3 vezes maior em usuárias se comparadas às não usuárias. Para as não usuárias, estima-se que o número de casos de TV que ocorrerão em um período de cinco anos será de aproximadamente 3 por 1000 mulheres com idade entre 50 - 59 anos e 8 em 1000 mulheres com idade entre 60 - 69 anos. Estima-se que em mulheres saudáveis que utilizaram TRH durante 5 anos, o número de casos adicionais de TV que ocorrerão após um período de 5 anos será entre 2 e 6 (melhor estimativa = 4) por 1000 mulheres com idade entre 50 - 59 anos e entre 5 e 15 (melhor estimativa = 9) por 1000 mulheres com idade entre 60 - 69 anos. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da TRH do que mais tarde. Não se sabe se CLINDELLA® apresenta o mesmo nível de risco.
- Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TV incluem história pessoal ou familiar, uso de estrógenos, idade avançada, grande cirurgia, imobilização prolongada, obesidade (índice de massa corpórea > 30 kg/m²), período de gravidez pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não existe consenso sobre o papel das veias varicosas no TV.
- Pacientes com história de TV ou estados trombofílicos apresentam risco aumentado para TV. A TRH pode ser aditiva para esse risco. A história pessoal ou familiar de tromboembolismo ou aborto espontâneo

recorrente devem ser investigados a fim de excluir uma predisposição trombofílica. Até que uma avaliação minuciosa dos fatores trombofílicos seja realizada, ou que o tratamento com anticoagulante seja iniciado, o uso da TRH nessas mulheres deve ser contraindicado. Mulheres que já estão em tratamento com anticoagulante requerem cuidadosa avaliação do risco-benefício do uso da TRH ou tibolona.

- O risco de TV pode aumentar temporariamente no caso de imobilização prolongada, trauma ou grande cirurgia. Como em todos os pacientes em fase pós-operatória, deve ser dada atenção às medidas profiláticas para prevenir o TV pós-cirúrgico. Quando for provável a ocorrência de uma imobilização prolongada após uma cirurgia eletiva, particularmente cirurgia abdominal ou ortopédica dos membros inferiores, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH de quatro a seis semanas antes, se possível. O tratamento deve ser reiniciado apenas quando a mulher não estiver mais imobilizada.
- 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 benefícios cardiovasculares com o uso contínuo combinado de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona (MPA). Dois grandes estudos clínicos [WHI (Women's Health Initiative) e HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)] demonstraram um possível aumento no risco de morbidade cardiovascular no primeiro ano de uso e nenhum benefício global. Para os demais produtos de TRH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados investigando os efeitos na morbidade e mortalidade cardiovascular. Portanto, é incerto se esses achados também se estendem aos demais produtos de TRH.

Acidente vascular cerebral isquêmico (AVC isquêmico)

- A tibolona aumenta o risco de acidente vascular cerebral isquêmico a partir do primeiro ano de tratamento (ver “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.

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 em mulheres histerectomizadas foi associado com um aumento do risco de câncer de ovário em alguns estudos epidemiológicos. É incerto se o uso prolongado de TRH combinada confere um risco diferente dos medicamentos contendo apenas estrogênio.

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.
- CLINDELLA® não deve ser utilizado como contraceptivo.
- O tratamento com CLINDELLA® 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 triglicírides 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 triglicírides plasmáticos, levando à pancreatite durante a terapia com estrogênios nessas condições.
- O tratamento com CLINDELLA® resulta em uma diminuição muito pequena da globulina transportadora de tiroxina (TBG) e do T4 total. Os níveis de T3 total permanecem inalterados. CLINDELLA® 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.

Não existe evidência conclusiva para a melhora da função cognitiva. Existem algumas evidências do estudo WHI de aumento do risco de provável demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo combinado de estrogênios conjugados e MPA após os 65 anos de idade. Não se sabe se esses achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa ou a outros produtos de TRH.

Gravidez e lactação

CLINDELLA® é contraindicado durante a gravidez e lactação (ver “4. CONTRAINDIÇÕES”).

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

CLINDELLA® 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. (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Uso pediátrico

CLINDELLA® é produto de uso exclusivo em pacientes adultas.

Uso em insuficiência hepática, cardíaca e renal

CLINDELLA® 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** (ver “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 CLINDELLA®.

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 CLINDELLA® 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 CLINDELLA® e anticoagulantes, especialmente ao iniciar ou interromper o tratamento concomitante com CLINDELLA®. 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. Entretanto, a relevância clínica depende das propriedades farmacológicas e farmacocinéticas do substrato envolvido.

Compostos induktores 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 COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar à temperatura ambiente (15°C e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

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

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

Os comprimidos de CLINDELLA® são brancos, circulares e biconvexos.

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: CLINDELLA® 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 (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Não se deve acrescentar ao tratamento com CLINDELLA® um progestagênio separado.

Iniciando CLINDELLA®

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

Antes de iniciar o tratamento com CLINDELLA®, qualquer sangramento vaginal irregular/não previsto, com ou sem TRH, deve ser pesquisado para excluir doença maligna (ver “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Mudando de TRH combinada contínua ou sequencial para CLINDELLA®

Em mulheres mudando de uma formulação de TRH sequencial, deve-se iniciar o tratamento com CLINDELLA® 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 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 CLINDELLA® (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 freqüentemente durante o tratamento com tibolona do que com placebo.

Tabela 2- Reações adversas de CLINDELLA®

| Classe de órgãos e sistemas | Comum > 1%, < 10% | Incomum > 0,1%, < 1% |
|---|---|---|
| Distúrbios gastrintestinais | Dor na parte baixa do abdome | |
| Distúrbios de pele e tecidos subcutâneo | Hipertricose | Acne |
| Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas | Secreção vaginal Hemorragia vaginal Prurido genital Hipertrofia endometrial Hemorragia pós-menopáusica 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 CLINDELLA® 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.

Câncer de mama

O MWS relatou que, em comparação com pacientes que nunca haviam utilizado TRH, o uso de vários tipos de TRH combinada estrogênio-progestagênio estava associado ao 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 2,5 mg (RR = 1,45; 95% IC: 1,25 - 1,68).

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

- Para mulheres que não estão utilizando TRH ou tibolona, em aproximadamente 32 de cada 1000 é esperado o diagnóstico de câncer de mama entre 50 e 64 anos de idade.
- Para 1000 usuárias de TRH atuais ou recentes, o número de casos adicionais durante o período correspondente será:
 - para usuárias de terapia de reposição com estrogênio isolado: entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1,5) para 5 anos de uso e entre 3 e 7 (melhor estimativa = 5) para 10 anos de uso.
 - para usuárias de TRH combinada estrogênio-progestagênio: entre 5 e 7 (melhor estimativa = 6) para 5 anos de uso e entre 18 e 20 (melhor estimativa = 19) para 10 anos de uso.

O número de casos adicionais de câncer de mama em mulheres que utilizam tibolona foi comparável àquele das que utilizaram apenas estrogênio.

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. (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Risco de acidente vascular cerebral isquêmico (AVC isquêmico)

- O risco relativo de acidente vascular cerebral isquêmico não dependente da idade ou do tempo de uso, mas como o risco basal é fortemente dependente da idade, o risco geral de acidente vascular isquêmico em mulher que usa TRH ou tibolona irá aumentar com a idade, veja 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 CLINDELLA® 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 CLINDELLA® 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:

- neoplasias dependentes de estrogênios benignas e malignas, por ex. carcinoma de endométrio;
- tromboembolismo venoso, por exemplo, trombose venosa profunda pélvica ou de membros inferiores e embolia pulmonar foram mais frequentes entre as usuárias de TRH do que entre as não usuárias. Para maiores informações ver “4. CONTRAINDIÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”;
- infarto do miocárdio;
- 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 (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: nº 1.3569.0657.

Farm.Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF - SP nº 22.883

Registrado por: EMS SIGMA PHARMA LTDA

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chacara Assay – Hortolândia/SP

CNPJ: 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira

Comercializado por: NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA LTDA

Barueri/SP

Fabricado por: EMS S/A

São Bernardo do Campo/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800-191914

www.ems.com.br

Histórico de alteração para a 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 |
| | | (10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | | | | | |