

LIBIAM[®]

Libbs Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

1,25 mg

LIBIAM®
tibolona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos com 1,25 mg de tibolona. Embalagens contendo 28 ou 84 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 1,25 mg de tibolona.

Excipientes: amido, palmitato de ascorbila, corante amarelo crepúsculo LA, lactose monoidratada, estearato de magnésio.

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 secreta 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 secreta 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 significante 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 TH 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 $E_2/NETA$ ($n = 18,33\%$, $p < 0,001$). Nenhuma dor mamária foi reportada no grupo placebo. A dor mamária foi suficientemente intensa em três pacientes do grupo de $E_2/NETA$, 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 de Libiam®. 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 a metiltestosterona, enquanto sua atividade progestacional endometrial é menor do que um oitavo em relação a 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 progestagênicos 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.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: **X**.

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

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 histerectomizadas. Como **Libiam**[®] 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 progressas; 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 (DCA): 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 hysterectomizadas 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 por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

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 P450A4. 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, dotiepine, 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

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Os comprimidos são circulares, biconvexos, sem sulco, sem gravação e de cor laranja clara.

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 TH combinada ou sequencial: para mulheres que estão alterando a reposição hormonal sequencial para **Libiam**[®], o tratamento deve iniciar-se no dia seguinte ao término do regime anterior. Quando for alteração de uma terapia de reposição combinada para **Libiam**[®], 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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação incomum (≥ 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 **Libiam**[®]. 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.

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.0033.0128

Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/02/2022.



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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/02/2022	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/2012	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	1,25 mg com 28 e 84 comprimidos
11/12/2020	4386388204	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>VPS</u> 9. Reações Adversas	VPS	1,25 mg com 28 comprimidos
14/07/2020	2273903203	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>VP:</u> 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? <u>VPS:</u> 7. Cuidados de conservação do medicamento	VP/VPS	1,25 mg com 28 comprimidos
02/10/2019	2317108191	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula -	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>VP</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	1,25 mg com 28 comprimidos

		RDC 60/2012					<u>VPS</u> 5. Advertências e precauções. 8. Posologia 9. Reações adversas		
20/06/2018	0496460188	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações adversas Dizeres legais (VP/VPS)	VP/VPS	1,25 mg com 28 comprimidos
09/04/2013	0267950137	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS	1,25 mg com 28 comprimidos