

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Livial 2,5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2,5 mg de tibolona, como substância ativa.

Excipiente com efeito conhecido: Lactose mono-hidratada - 86,8 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, redondos, lisos com os bordos biselados, com a impressão "MK" e "2" num lado e "Organon*" no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento dos sintomas da deficiência estrogénica em mulheres pós-menopáusicas, mais do que um ano após a menopausa e dos sintomas da deficiência estrogénica resultantes de menopausa artificial.

Prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de futuras fraturas quando os outros tratamentos para esta indicação se considerem inadequados (p. ex., em caso de intolerância ou contraindicações).

Para todas as mulheres, a decisão de prescrever Livial deverá ser baseada numa avaliação individual dos riscos gerais da mulher e, em particular por volta dos 60 anos, deverá ser considerado o risco de AVC (ver secções 4.4 e 4.8).

4.2 Posologia e modo de administração

A dosagem é de um comprimido diário. Não é necessário proceder ao ajustamento da dose nos idosos. Os comprimidos devem ser engolidos com um pouco de água ou outra bebida, de preferência à mesma hora do dia.

Para o início e continuação do tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, deverá ser usada a dose mais baixa eficaz durante o menor período de tempo possível (ver também secção 4.4.).

Não deverá ser adicionado um progestagénio em separado ao tratamento com Livial.

Início da toma de Livial

As mulheres devem iniciar o tratamento com Livial, pelo menos, 12 meses depois da última menstruação natural. No caso de menopausa cirúrgica, o tratamento com Livial pode ser iniciado de imediato.

Qualquer hemorragia vaginal irregular/não programada, em tratamento ou não com THS, deverá ser investigada, de forma a excluir malignidade, antes de se iniciar o tratamento com Livial (ver secção 4.3)

Mudança da THS combinada sequencial ou contínua

Se a mudança for de uma THS sequencial, o tratamento com Livial deve ser iniciado assim que terminar o regime anterior. Se a mudança for de uma THS combinada contínua, o tratamento pode ser iniciado a qualquer altura.

Esquecimento de comprimidos

Um comprimido esquecido deve ser tomado logo que a mulher se lembre, a não ser que já tenham passado mais de 12 horas. Se isso acontecer, ela deve saltar este comprimido e tomar o próximo à hora normal, de forma a seguir o calendário. O esquecimento de uma dose pode aumentar a probabilidade de ocorrência de hemorragia ou sangramento vaginais.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez e aleitamento

Presença, antecedentes ou suspeita de cancro da mama - Livial aumentou o risco de recorrência de cancro da mama num ensaio controlado com placebo

Presença ou suspeita de tumores malignos estrogénio-dependentes (p. ex., cancro do endométrio)

Hemorragia vaginal não diagnosticada

Hiperplasia endometrial não tratada

Tromboembolismo venoso prévio ou atual (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar)

Distúrbios trombofílicos conhecidos (p. ex. défice em proteína C, proteína S ou antitrombina, ver secção 4.4)

Qualquer antecedente de doença tromboembólica arterial (p. ex., angina, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou AIT (acidente isquémico transitório))
Doença hepática aguda ou antecedentes de doença hepática, até que os valores da função hepática retornem aos valores normais
Porfíria

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, Livial deverá ser iniciado apenas para os sintomas que afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, deverá ser efetuada uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios, pelo menos, uma vez por ano e Livial deve ser continuado apenas quando o benefício é superior ao risco. Os riscos de AVC, cancro da mama e, para mulheres com o útero intacto, cancro do endométrio (ver abaixo e secção 4.8), devem ser cuidadosamente avaliados tendo em conta os fatores de risco individuais e considerando a frequência e características para cada um dos tipos de cancro e AVC, no que se refere à sua resposta ao tratamento, morbidade e mortalidade.

A evidência relativa aos riscos associados à THS ou à tibolona no tratamento da menopausa prematura é limitada. Devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres mais jovens, a relação benefício/risco para estas mulheres pode, assim, ser mais favorável do que em mulheres mais velhas.

Exame médico/acompanhamento clínico

Antes de iniciar ou reinstaurar a THS ou a tibolona, deverá ser recolhida a história clínica pessoal e familiar completa, conjuntamente com uma observação física geral (incluindo pélvica e mama) e ginecológica orientada pelas contra-indicações e precauções de utilização. Durante o tratamento, é recomendada a realização de um exame periódico, cuja frequência e características deverão ser adaptadas a cada mulher. A mulher deve ser advertida acerca de quais as alterações ao nível da mama que devem ser reportadas ao seu médico ou enfermeira (ver abaixo secção “Cancro da mama”). Devem ser realizados exames, incluindo técnicas imagiológicas apropriadas, como a mamografia, de acordo com a prática clínica em vigor e de acordo com as necessidades clínicas individuais.

Situações que necessitam de vigilância médica

Se alguma das situações abaixo descritas estiver presente, tiver ocorrido previamente e/ou se tiver agravado durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a doente deverá ser intensivamente vigiada. Deverá ser tido em conta o facto de poder ocorrer a recorrência ou o agravamento das seguintes situações durante a terapêutica com Livial, nomeadamente:

- Leiomioma (fibroides uterinos) ou endometriose
- Presença de fatores de risco para doença tromboembólica (ver abaixo)
- Fatores de riscos para tumores estrogénio-dependentes, p. ex., hereditariedade em 1º grau para cancro da mama
- Hipertensão

- Perturbações hepáticas (ex. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
- Colelitíase
- Enxaqueca ou cefaleias (graves)
- Lúpus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver abaixo)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose

Razões para a descontinuação imediata do tratamento

O tratamento deve ser descontinuado caso seja detetada uma contra-indicação e nas seguintes situações abaixo enumeradas:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da pressão arterial
- Episódios novos de cefaleias tipo enxaquecas

Hiperplasia e carcinoma endometrial

Os dados disponíveis provenientes de ensaios aleatorizados e controlados são contraditórios, contudo, os estudos observacionais têm demonstrado de forma consistente que as mulheres a quem é prescrito Livial na prática clínica habitual, têm um risco aumentado de ter cancro do endométrio diagnosticado (ver também secção 4.8). Nestes estudos, o risco aumentou com a duração da terapêutica. A tibolona aumenta a espessura do endométrio, avaliada por ecografia com sonda endovaginal.

Durante os primeiros meses de tratamento, podem ocorrer hemorragias ou sangramentos vaginais (ver secção 5.1). As mulheres deverão ser alertadas para notificarem se as hemorragias ou sangramentos vaginais se prolongarem para além dos 6 meses de tratamento, se começarem após esse tempo ou se continuarem após a medicação ter sido descontinuada. As mulheres deverão ser consultadas para uma observação ginecológica que poderá incluir uma biópsia do endométrio, de forma a excluir a hipótese de malignidade endometrial.

Cancro da mama

Uma meta-análise dos estudos epidemiológicos, incluindo o Million Women Study (MWS), identificou um aumento significativo do risco de cancro da mama associado à utilização de uma dose de 2,5 mg. Este risco tornou-se evidente após 3 anos de utilização e aumentou com a duração do tratamento, ver secção 4.8. Após a interrupção do tratamento, o risco adicional diminuirá com o tempo e o tempo necessário para regressar ao estado inicial depende da duração da utilização anterior de THS. Quando a THS foi utilizada durante um período superior a 5 anos, o risco pode persistir durante 10 anos ou mais.

Não existem dados para a persistência do risco após a interrupção da tibolona, mas não se pode excluir um padrão semelhante.

Cancro do ovário

O cancro do ovário é muito mais raro do que o cancro da mama.

A evidência epidemiológica de uma grande meta-análise sugere um ligeiro aumento do risco em mulheres que tomam THS apenas com estrogénios ou THS combinada com estrogénios-progestagénios, que se torna evidente no período de 5 anos de utilização e que diminui com o tempo após a interrupção do tratamento.

Alguns outros estudos, incluindo o ensaio Women's Health Initiative (WHI), sugerem que a utilização de THS combinada pode estar associada a um risco semelhante ou ligeiramente menor (ver secção 4.8).

No estudo Million Women demonstrou-se que o risco relativo de cancro do ovário associado à utilização de tibolona era semelhante ao risco associado ao uso de outros tipos de THS (Tratamento Hormonal de Substituição).

Tromboembolismo venoso

Os estrogénios e as combinações estro-progestativas para THS estão associados a um risco de 1,3 - 3 vezes de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. A ocorrência de um destes eventos é mais provável durante o primeiro ano de THS (ver secção 4.8). Num estudo epidemiológico utilizando uma base de dados do Reino Unido, o risco de TEV em associação com a tibolona foi mais baixo que o risco associado com os THS convencionas, mas apenas uma pequena proporção de mulheres eram utilizadoras de tibolona na altura e não se pode excluir um pequeno aumento do risco comparado com não-utilizadoras.

Os doentes com alterações trombofílicas conhecidas têm um risco aumentado de ocorrência de TEV e a THS ou a tibolona podem aumentar este risco. Desta forma, a THS é contraindicada nestes doentes (ver secção 4.3).

Os fatores de risco geralmente identificados para o TEV incluem a utilização de estrogénios, idade mais avançada, cirurgia major, imobilização prolongada, obesidade (Índice Massa Corporal > 30 Kg/m²), gravidez/ período pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro. Não existe consenso quanto ao papel de veias varicosas no TEV. Tal como em todos os doentes no pós-operatório, devem ser consideradas medidas profiláticas para prevenção do TEV após uma cirurgia. Se for necessária uma imobilização prolongada após uma cirurgia eletiva, é recomendada a suspensão temporária da THS ou tibolona nas 4 a 6 semanas anteriores. O tratamento não deverá ser retomado até que a doente recupere completamente a sua mobilidade.

Em mulheres sem qualquer antecedente pessoal de TEV mas com um familiar em primeiro grau com antecedentes de trombose em idade jovem, poderá ser ponderado o rastreio após aconselhamento cuidado relativo às suas limitações (apenas uma proporção de anomalias trombofílicas são identificadas por rastreio). Se for identificada uma alteração trombofílica que isole os membros da família com trombose ou se a alteração for considerada "grave" (por exemplo, défice em antitrombina, proteína S ou

proteína C ou uma combinação de alterações) a THS ou a tibolona estão contraindicadas.

Mulheres que já estejam em tratamento com anticoagulantes requerem uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício associada ao uso de THS ou tibolona.

Se se desenvolver TEV após o início da terapêutica, a medicação deverá ser descontinuada. As doentes deverão ser advertidas da necessidade de contactar imediatamente os seus médicos se se aperceberem de algum potencial sintoma tromboembólico (como, por exemplo, inchaço doloroso da perna, dor súbita no peito, dispneia).

Doenças das artérias coronárias (DAC)

Não foi mostrada evidência nos estudos aleatorizados e controlados de proteção contra enfarte do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existente que receberam THS combinada com estrogénio-progestagénio ou apenas estrogénio.

Num estudo epidemiológico utilizando o General Practitioners Research Database (GPRD) não foi encontrada evidência de proteção contra o enfarte do miocárdio em mulheres pós-menopáusicas que tinham utilizado tibolona.

Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico

A tibolona aumenta o risco de AVC isquémico desde o primeiro ano de tratamento (ver secção 4.8). O risco basal de AVC é fortemente dependente da idade e, portanto, o efeito da tibolona é tanto maior quanto maior for a idade.

Outras condições:

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

O Livial não se destina a ser usado como contraceptivo.

O tratamento com Livial resulta numa marcada diminuição dose-dependente dos valores de colesterol-HDL (de -16,7% com uma dose de 1,25 mg a -21,8% com uma dose de 2,5 mg após 2 anos). Os triglicéridos totais e a lipoproteína (a) sofrem também uma redução. A diminuição dos valores do colesterol total e colesterol-VLDL não é dose-dependente. Os valores de colesterol-LDL permanecem inalterados. A implicação clínica destes dados ainda não é conhecida.

Os estrogénios podem causar retenção de líquidos, pelo que as doentes com disfunção cardíaca ou renal deverão ser cuidadosamente monitorizadas.

As mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente devem ser monitorizadas com particular atenção durante a substituição estrogénica ou o uso de THS, uma vez que nesta situação, durante o tratamento com estrogénios, foram notificados casos raros de grande aumento dos triglicéridos plasmáticos que conduziram a pancreatite.

O tratamento com Livial resulta numa diminuição muito pequena da quantidade de globulina de ligação à tiroxina (TBG) e de T4 total. Os valores de T3 total permanecem inalterados. Livial diminui a concentração da globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) enquanto a globulina de ligação aos corticoides (CBG) e o cortisol circulantes permanecem inalterados.

O uso de THS não melhora a função cognitiva. Existe alguma evidência de risco aumentado de demência provável em mulheres que começam a usar THS contínua combinada ou apenas com estrogénios, depois dos 65 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma vez que Livial pode aumentar a atividade fibrinolítica no sangue, pode potenciar o efeito dos anticoagulantes. Este efeito foi demonstrado com a varfarina. Consequentemente, devem ser tomadas precauções durante o uso simultâneo de Livial e anticoagulantes, especialmente no início ou após suspensão do tratamento concomitante com Livial. Se necessário a dose de varfarina deverá ser ajustada.

A informação relativa a interações farmacocinéticas com tibolona é limitada. Um estudo in vivo mostrou que o tratamento simultâneo com tibolona afeta moderadamente a farmacocinética do midazolam como substrato do citocromo P450 3A4. Com base neste facto, são esperadas interações com outros fármacos que sejam substratos do CYP3A4.

Os compostos indutores do CYP3A4 como barbitúricos, carbamazepina, hidantoínas e rifampicina podem aumentar o metabolismo da tibolona e, consequentemente, afetar o seu efeito terapêutico.

As preparações à base de plantas contendo a erva de S. João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo dos estrogénios e progestagénios através do CYP3A4. Clinicamente, um aumento do metabolismo dos estrogénios e progestagénios pode levar a uma diminuição do efeito e a alterações no perfil hemorrágico uterino.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Livial é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Se ocorrer gravidez durante a medicação com Livial o tratamento deve ser imediatamente interrompido. Não existem dados clínicos sobre o uso de Livial em mulheres grávidas.

Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Livial é contraindicado durante o aleitamento (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tanto quanto se sabe, Livial não exerce efeitos sobre a vigília e concentração.

4.8 Efeitos indesejáveis

Esta secção descreve os efeitos indesejáveis que foram registados em 21 estudos controlados com placebo (incluindo o estudo LIFT), em que 4079 mulheres tomaram doses terapêuticas de Livial (1,25 ou 2,5 mg) e 3476 mulheres tomaram placebo. Nestes estudos, a duração do tratamento variou entre 2 meses e 4,5 anos. A Tabela 1 mostra os efeitos indesejáveis que, estatisticamente, ocorreram com maior frequência durante o tratamento com Livial do que com o placebo.

Tabela 1: Efeitos indesejáveis de Livial

| Classes de sistemas de órgãos | Frequentes (> 1%, < 10%) | Pouco frequentes (> 0,1%, < 1%) | Raros (> 0,01%, < 0,1%) |
|--|--|--|-------------------------|
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | Edema** | |
| Doenças gastrointestinais | Dor abdominal baixa | Mal-estar abdominal** | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Crescimento piloso anormal | Acne | Prurido** |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Corrimento vaginal Espessamento da parede endometrial Hemorragia pós-menopausa Hipersensibilidade dolorosa da mama Prurido genital Candidíase vaginal Hemorragia vaginal Dor pélvica Displasia cervical Descarga genital Vulvovaginite | Mal-estar mamário Infeções micóticas Micose vaginal Dor nos mamilos | |
| Exames complementares de diagnóstico | Peso aumentado Esfregaço cervical anormal* | | |

* A maioria consiste em alterações benignas. A ocorrência de patologia cervical (carcinoma cervical) não se encontra aumentada com a utilização de Livial quando comparado com o placebo.

**Estas reações adversas foram identificadas através do sistema de vigilância pós-comercialização. A frequência foi estimada com base nos ensaios clínicos relevantes.

No período pós-comercialização, têm sido observados outros efeitos indesejáveis, tais como: tonturas, erupção cutânea, dermatose seborreica, cefaleia, enxaqueca, perturbações visuais (incluindo visão turva), depressão, efeitos no sistema musculoesquelético tais como artralgia ou mialgia e alterações dos parâmetros da função hepática.

Risco de cancro da mama

- É referido um aumento de até 2 vezes do risco de ter cancro da mama diagnosticado em mulheres a fazer tratamento com estrogénio-progestagénio em associação durante um período superior a 5 anos.
- O aumento do risco em utilizadoras a fazer terapêutica com estrogénio isolado e tibolona é substancialmente menor do que o observado em utilizadoras de associações estrogénio-progestagénio.
- O grau de risco é dependente da duração da utilização (ver secção 4.4).
- Os resultados do maior estudo epidemiológico (MWS) são apresentados:

Tabela 2 Million Women study (MWS)– risco adicional estimado de cancro da mama após 5 anos de utilização

| Intervalo de idade (anos) | Casos adicionais por 1.000 nunca utilizadoras de THS num período superior a 5 anos | Risk ratio e intervalo de confiança (95%)# | Casos adicionais por 1.000 utilizadoras de THS por mais de 5 anos (IC 95%) |
|--|--|--|--|
| THS contendo apenas estrogénio | | | |
| 50–65 | 9–12 | 1,2 | 1–2 (0–3) |
| THS contendo estrogénio e progestagénio combinados | | | |
| 50–65 | 9–12 | 1,7 | 6 (5–7) |
| Tibolona | | | |
| 50–65 | 9–12 | 1,3 | 3 (0–6) |

Risk ratio Global. O risk ratio não é constante mas aumenta com a duração da utilização.

Risco de cancro do endométrio

O risco de cancro do endométrio é cerca de 5 em cada 1.000 mulheres com útero não utilizadoras de THS ou tibolona.

Num ensaio aleatorizado controlado com placebo que incluiu mulheres para as quais não tinha sido efetuado rastreio para anomalias endometriais no início do estudo, o que consequentemente reflete a prática clínica, foi identificado um risco mais elevado de cancro endometrial (Estudo LIFT, idade média 68 anos). Neste grupo e após 2,9 anos, nenhum caso de cancro endometrial foi diagnosticado no grupo placebo (n=1.773) comparativamente a 4 casos de cancro endometrial no grupo a tomar Livial (n=1.746). Isto corresponde a um diagnóstico de 0,8 casos adicionais de cancro do endométrio em 1000 mulheres que usaram Livial neste estudo durante um ano (ver secção 4.4).

Risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquémico

O risco relativo de AVC isquémico não depende da idade ou da duração de utilização, mas como o risco de base é fortemente dependente da idade, o risco global de AVC isquémico em mulheres a usar THS ou tibolona vai aumentar com a idade, ver secção 4.4.

Com base num estudo aleatorizado e controlado, com uma duração 2,9 anos, estimou-se um aumento do risco de AVC de 2,2 vezes nas mulheres (idade média 68 anos) a usar 1,25 mg de Livial (28/2249) comparativamente ao grupo placebo (13/2257). A maioria (80%) dos AVC's foi isquémica.

O risco de base de AVC é fortemente dependente da idade. Consequentemente, prevê-se que a incidência basal num período de 5 anos seja 3 por 1.000 mulheres com idades entre os 50 e 59 anos e 11 por 1.000 mulheres com idades entre os 60 e 69 anos. Para mulheres a utilizar Livial por um período de 5 anos, o número de casos adicionais esperado será de 4 por 1.000 mulheres utilizadoras com idades entre os 50 e 59 anos e 13 por 1.000 mulheres utilizadoras com idades entre os 60 e 69 anos.

Foram notificadas outras reações adversas associadas ao tratamento com estrogénios e estrogénios/progestagénios:

Cancro do ovário

A utilização de THS apenas com estrogénios ou THS combinada com estrogénios-progestagénios foi associada a um ligeiro aumento do risco de ter cancro do ovário diagnosticado (ver secção 4.4).

Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos indicou um aumento do risco de cancro do ovário nas mulheres que utilizam atualmente THS em comparação com as mulheres que nunca usaram THS (RR 1,43; 95 % IC 1,31-1,56). Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que tomam THS há 5 anos, resulta em cerca de 1 caso adicional por cada 2000 utilizadoras. Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que não tomam THS, cerca de 2 em cada 2000 mulheres serão diagnosticadas com cancro do ovário ao longo de um período de 5 anos.

No estudo Million Women tomar tibolona durante 5 anos resultou em 1 caso adicional por cada 2500 utilizadoras (ver Secção 4.4).

Risco de tromboembolismo venoso

A THS está associada a um risco relativo de 1,3-3 vezes superior de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como este é mais provável no primeiro ano de utilização de THS (ver secção 4.4). Os resultados do estudo WHI são apresentados:

Tabela 3 Estudo WHI - Risco adicional de TEV durante 5 anos de utilização

| Intervalo de idade (anos) | Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo | Risk ratio e intervalo de confiança (95%) | Casos adicionais por 1.000 utilizadoras de THS |
|---------------------------|--|---|--|
|---------------------------|--|---|--|

| | | | |
|--|----------------|---------------|-----------|
| | durante 5 anos | | |
| Estrogénio isolado por via oral* | | | |
| 50–59 | 7 | 1,2 (0,6–2,4) | 1 (-3–10) |
| Associação estrogénio-progestagénio por via oral | | | |
| 50–59 | 4 | 2,3 (1,2–4,3) | 5 (1–13) |

*Estudo em mulheres sem útero

Risco de doença das artérias coronárias

O risco de doença das artérias coronárias está ligeiramente aumentado em mulheres com idade superior a 60 anos utilizadoras de THS contendo estrogénio e progestagénio combinados (ver secção 4.4). Não há evidência que sugira que o risco de enfarte do miocárdio com tibolona seja diferente do risco com outra THS.

Patologia da vesícula biliar

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.

Provável demência numa idade superior a 65 anos (ver secção 4.4)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A toxicidade aguda da tibolona em animais é muito baixa. Assim, não se esperam sintomas tóxicos se forem ingeridos vários comprimidos simultaneamente. Em caso de sobredosagem aguda podem ocorrer náuseas, vômitos e hemorragias vaginais. Não é conhecido um antídoto específico. Pode ser administrado um tratamento sintomático, se necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.1. Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e progestagénios. Tratamento de substituição, código ATC: G03CX01

Após administração oral, a tibolona é rapidamente metabolizada em três compostos que contribuem todos para os efeitos farmacológicos do Livial. Dois dos metabolitos (3 α -OH-tibolona e 3 β -OH-tibolona) têm atividade estrogénica, enquanto o terceiro metabolito (isómero Δ 4 da tibolona) tem atividade progestagénica e androgénica. Devido às atividades combinadas da tibolona e dos seus metabolitos, o Livial atua com especificidade tecidual, como se descreve mais abaixo.

Livial substitui a perda de produção estrogénica na mulher pós-menopáusica e alivia os sintomas da menopausa. Livial previne a perda de massa óssea após a menopausa ou ovariectomia.

- Informação dos ensaios clínicos sobre Livial

Alívio dos sintomas relacionados com a deficiência estrogénica:

Alívio dos sintomas da menopausa que geralmente ocorrem durante as primeiras semanas de tratamento

Efeitos no endométrio e padrão hemorrágico:

Têm sido notificados hiperplasia endometrial e cancro do endométrio em doentes tratadas com Livial (ver secções 4.4 e 4.8).

Tem sido notificada amenorreia em 88% das mulheres a tomar 2,5 mg de Livial após 12 meses de tratamento. A ocorrência de hemorragias e/ou sangramento vaginais tem sido notificado em 32,6% das mulheres nos primeiros 3 meses de tratamento e em 11,6% após 11-12 meses de utilização.

- Prevenção e tratamento da osteoporose:

A deficiência estrogénica na menopausa está associada a um aumento do turnover ósseo e a um declínio na massa óssea. A proteção parece ser efetiva desde que o tratamento seja continuado. Após a descontinuação da THS, a massa óssea é perdida a uma taxa semelhante àquela verificada nas mulheres não-tratadas.

No estudo LIFT, Livial reduziu o número de mulheres (idade média 68 anos) com novas fraturas vertebrais comparativamente com o placebo durante os 3 anos de tratamento [ITT: Odds ratio (Livial versus placebo) = 0,57; IC 95% (0,42-0,78)].

Após 2 anos de tratamento com Livial (2,5 mg) o aumento da densidade mineral óssea (DMO) lombar foi de $2,6 \pm 3,8\%$. A percentagem de mulheres que mantiveram ou ganharam DMO na zona lombar durante o tratamento com Livial foi de 76%. Um segundo estudo confirmou estes resultados.

O Livial (2,5 mg) também exerceu efeitos na DMO da anca. Num estudo, o aumento após 2 anos foi de $0,7 \pm 3,9\%$ ao nível do colo do fêmur e de $1,7 \pm 3,0\%$ na anca total. A percentagem de mulheres que mantiveram ou ganharam DMO na região da anca foi de 72,5%. Um segundo estudo mostrou que o aumento após 2 anos foi de $1,3 \pm 5,1\%$ ao nível do colo do fêmur e de $2,9 \pm 3,4\%$ na anca total. A percentagem de mulheres que mantiveram ou ganharam DMO na região da anca foi de 84,7%.

Os efeitos de Livial sobre o osso são mediados através dos recetores dos estrogénios. Dois estudos piloto e 11 estudos de suporte que compreenderam um total de 1892 mulheres pós-menopáusicas, mostraram que o tratamento com Livial durante 6 meses a 8 anos aumenta a densidade mineral óssea na coluna e anca e induz alterações relacionadas sobre parâmetros bioquímicos do osso. Durante o tratamento com Livial, a reabsorção da massa óssea diminui mais intensamente do que a formação óssea. Por conseguinte, os efeitos de Livial na prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas são comparáveis aos da THS convencional e SERMs.

- Efeitos na mama:

Os dados *in vitro* indicam que a tibolona inibe a enzima sulfatase e por isso reduz as concentrações de estrogénios ativos no tecido mamário. Este facto pode explicar a razão pela qual nos ensaios clínicos, em mulheres tratadas com Livial comparativamente com a THS convencional, a incidência de dor mamária é significativamente mais baixa e a densidade mamográfica não aumentou e é sobreponível à do placebo.

- Atrofia vaginal:

Devido ao seu efeito estrogénico específico sobre a vagina, o Livial exerce um efeito favorável sobre as queixas relacionadas com a atrofia vaginal, tais como a secura vaginal e a dispareunia. A eficácia clínica é semelhante à da THS convencional, enquanto os SERMs não exercem quaisquer efeitos benéficos na atrofia vaginal.

- Outros efeitos favoráveis:

Existem indicações que o Livial exerce efeitos favoráveis sobre o humor e a libido. Livial é eficaz na redução dos sintomas vasomotores e perda da massa óssea em doentes em tratamento com análogos da GnRH.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, a tibolona é rápida e largamente absorvida. Devido à rápida metabolização, os níveis plasmáticos da tibolona são muito baixos. A concentração plasmática do isómero $\Delta 4$ da tibolona é também muito baixa. Assim, alguns dos parâmetros farmacocinéticos não puderam ser determinados. As concentrações máximas plasmáticas dos metabolitos 3α -OH e 3β -OH são mais elevadas, sem ocorrência de acumulação.

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos de Livial (2,5 mg)

| | Tibolona | | Metabolito 3 α -OH | | Metabolito 3 β -OH | | Isómero Δ 4 | |
|----------------------------------|----------|------|---------------------------|-------|--------------------------|------|--------------------|------|
| | DU | DM | DU | DM | DU | DM | DU | DM |
| C _{max} (ng/ml) | 1,37 | 1,72 | 14,23 | 14,15 | 3,43 | 3,75 | 0,47 | 0,43 |
| C _{média} | --- | --- | --- | 1,88 | --- | --- | --- | --- |
| T _{max} (h) | 1,08 | 1,19 | 1,21 | 1,15 | 1,37 | 1,35 | 1,64 | 1,65 |
| T _{1/2} (h) | --- | --- | 5,78 | 7,71 | 5,87 | --- | --- | --- |
| C _{min} (ng/ml) | --- | --- | --- | 0,23 | --- | --- | --- | --- |
| AUC ₀₋₂₄ (ng/ml.h) | --- | --- | 53,23 | 44,73 | 16,23 | 9,20 | --- | --- |

DU = dose única; DM = dose múltipla

A excreção da tibolona faz-se principalmente sob a forma de metabolitos conjugados (na maioria sulfatados). Parte do composto administrado é excretado na urina, todavia a maior parte é eliminada através das fezes.

O consumo de alimentos não exerce efeitos significativos sobre a absorção.

Os parâmetros farmacocinéticos da tibolona e dos seus metabolitos mostraram ser independentes da função renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos em animais, a tibolona teve atividade anti-fertilidade e embriotóxica devido às suas propriedades hormonais. A tibolona não foi teratogénica em murganhos e ratos. A tibolona apresentou potencial teratogénico no coelho em dosagens próximas das abortivas (ver secção 4.6). A tibolona não demonstrou potencial genotóxico em condições in-vivo. Embora tenha sido observado efeito carcinogénico em certas linhagens de ratos (tumores hepáticos) e de murganhos (tumores da bexiga), a sua relevância clínica é incerta.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido de batata,
Estearato de magnésio,
Palmitato de ascorbilo e
Lactose mono-hidratada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos Livial 2,5 mg são embalados em blisters formados por uma película transparente de cloreto de polivinilo e uma folha de alumínio colorida contendo um revestimento termo-selante no lado em contacto com os comprimidos. Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens de cartão contendo 1 ou 3 blisters com 28 comprimidos brancos, cada um contendo 2,5 mg de tibolona.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Quinta da Fonte, 19
Edifício Vasco da Gama
2770-192 Paço de Arcos
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8777300 - 28 comprimidos, 2,5 mg, blister PVC/Alu

N.º de registo: 8777318 - 3 x 28 comprimidos, 2,5 mg, blister PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 de abril de 1991

Data da última renovação: 07 de dezembro de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

08/2020