

APROVADO

07/12/10
assinatura

14/12/10
assinatura

Histórico da revisão:
Troca de titularidade de firma para Mabra, tendo sido alterado o nº de identificação para 4000753R0. Mudança no nº de registo.

BULA KLIMATER
Reg. MS: 1.7794.0009
Medidas: 230x200mm
Bula Nº: 4000753R0

visão), transtorno gastrointestinal, depressão, efeitos no sistema músculo-esquelético como artralgia ou mialgia e alterações nos parâmetros das funções hepáticas. Contudo, em estudos clínicos, estes últimos efeitos não foram encontrados com mais frequência durante o tratamento com tibolona do que com o placebo.

Câncer de mama: De acordo com as evidências de um grande número de estudos epidemiológicos e de um estudo randomizado controlado com placebo, o Women's Health Initiative (WHI), o risco global de câncer de mama aumenta com o aumento da duração do uso da terapia hormonal em usuárias correntes ou recentes. Para a terapia hormonal com estrogênio isolado, as estimativas do risco relativo (RR) de uma reanálise dos dados originais de 51 estudos epidemiológicos (onde >80% da terapia hormonal utilizada foi estrogênio isolado) e do estudo epidemiológico MWS são similares a 1,35 (95% IC: 1,21 – 1,49) e 1,30 (95% IC: 1,21 – 1,40), respectivamente. Para a terapia hormonal combinada estrogênio-progestagênio, diversos estudos epidemiológicos relataram um risco global mais elevado de câncer de mama se comparado com o estrogênio isolado. O MWS relatou que, comparado a não usuárias, o uso de vários tipos de terapia hormonal 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 (RR = 1,45; 95% IC: 1,01 – 1,54) após 5,6 anos de uso de terapia hormonal combinada estrogênio-progestagênio (ECE + MPA) em todas as usuárias comparado ao placebo.

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

- Para mulheres que não estão utilizando terapia hormonal, 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 terapia hormonal correntes 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 terapia 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 estudo WHI estimou que após 5,6 anos de acompanhamento de mulheres entre 50 e 79 anos de idade, um adicional de 8 casos de câncer de mama invasivo por 10000 mulheres/ano seria devido à terapia hormonal combinada estrogênio-progestagênio (EEC + MPA). De acordo com os cálculos dos dados do estudo, estima-se que:

- Para 1000 mulheres do grupo placebo, aproximadamente 16 casos de câncer de mama invasivos seriam diagnosticados em 5 anos.

- Para 1000 mulheres que utilizaram terapia hormonal combinada estrogênio-progestagênio (ECE + MPA), o número de casos adicionais seria entre 0 e 9 (melhor estimativa = 4) para 5 anos de uso.

O número de casos adicionais de câncer de mama em mulheres que utilizam terapia hormonal é similar para todas as mulheres que iniciaram a terapia hormonal, independente da idade de início de uso (entre 45-65 anos de idade) (vide **Precauções e Advertências**).

Câncer de endométrio: Houve relatos de hiperplasia e câncer de endométrio em mulheres tratadas com tibolona. O estudo MWS estimou um risco aumentado de câncer de endométrio em mulheres que haviam usado tibolona (2,5 mg) comparadas àquelas que nunca fizeram terapia hormonal (RR aproximadamente 1,8 95% IC, 1,4-2,3). O risco aumentou com o aumento do tempo de uso. O estudo GPRD estimou um aumento do risco de câncer de endométrio em mulheres que haviam usado tibolona (2,5 mg) comparadas àquelas que usaram terapia hormonal sequencial combinada (RR aproximadamente 1,5, 95% IC, 1,0-2,3). Outras reações adversas foram relatadas em associação ao

tratamento com estrogênio-progestagênio: neoplasias estrogênio-dependentes benignas e malignas, por ex. carcinoma de endométrio; tromboembolismo venoso, por ex. trombose venosa profunda pélvica ou de membros inferiores e embolismo pulmonar, foram mais frequentes entre as usuárias de terapia hormonal do que entre as não usuárias. Para maiores informações vide **Contraindicações e Precauções e Advertências**; infarto do miocárdio e AVC; doença da vesícula biliar; distúrbios de pele e tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, purpura vascular; provável demência (vide **Precauções e Advertências**).

POSOLOGIA E MODO DE USAR

KLIMATER deve ser administrado da seguinte maneira: 1 comprimido ao dia, por via oral, com auxílio de algum líquido, sempre na mesma hora do dia. Não é necessário o ajuste da dose em mulheres idosas. Para o início e manutenção do tratamento dos sintomas pós-menopausais deve-se utilizar a menor dose eficaz pelo menor período de tempo (vide **Precauções e Advertências**).

Não se deve acrescentar um progestagênio separado ao tratamento com KLIMATER.

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

Mudando de terapia hormonal combinada contínua ou sequencial: Em mulheres mudando de uma formulação de terapia hormonal sequencial, deve-se iniciar o tratamento com KLIMATER no dia seguinte ao término do regime anterior. Se mudando de uma formulação de terapia hormonal combinada contínua, o tratamento pode ser iniciado, a qualquer momento. Qualquer sangramento vaginal irregular/imprevisto sem causa óbvia, durante ou após a terapia hormonal, deve ser investigado antes de iniciar o uso de KLIMATER.

Comprimidos esquecidos: Um comprimido esquecido deve ser tomado assim que lembrado, desde que não tenha ultrapassado mais de 12 horas. Neste 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*.

SUPERDOSAGEM

A possibilidade de uma toxicidade aguda, devido à administração oral de KLIMATER, é muito baixa. Sendo assim, não costumam ocorrer sintomas de toxicidade quando muitos comprimidos são ingeridos simultaneamente. Nessa situação, pode ocorrer náusea, vômito e sangramento vaginal. Não é conhecido antídoto específico. Se necessário, pode ser realizado tratamento sintomático.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

NÚMERO DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE: VIDE CARTUCHO.

Reg. MS: 1.7794.0009
Farm. Resp.: Dra. Eliane de Lima Lenza - CRF/GO: 2992

MABRA Farmacêutica Ltda.

Rod. BR 153, Km 5,5, Bloco 'A' - Jardim Guanabara
CEP: 74675-090 - Goiânia / GO
CNPJ: 09.545.589/0001-88 - Indústria Brasileira

Klimater

tibolona - DCB: 08542

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

KLIMATER comprimidos - Embalagem contendo 28 comprimidos.

USO ORAL ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de KLIMATER contém:

tibolona 2,5 mg
Excipientes q.s.p 1 comprimido
(celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, lactose e palmitato de ascorbila).

INFORMAÇÕES À PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Alívio das queixas resultantes da menopausa e prevenção da osteoporose.

Cuidados de armazenamento e prazo de validade: KLIMATER deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz e da umidade. KLIMATER possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação. Nº de lote, data de fabricação e data de validade estão indicados na embalagem externa do produto.

Não use o medicamento se o prazo de validade estiver vencido, pois o seu efeito pode não ser o desejado.

Gravidez de lactação: É contraindicado o uso de KLIMATER em mulheres grávidas.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe também se estiver amamentando.

Cuidados de administração: Os comprimidos de KLIMATER deverão ser ingeridos por via oral, sem mastigar e de preferência sempre à mesma hora do dia, com auxílio de algum líquido.

Comprimidos esquecidos: tome o comprimido assim que perceber o esquecimento, desde que não tenha ultrapassado 12 horas do horário escolhido para tomar os comprimidos. Caso já tenham se passado mais de 12 horas do horário habitual de tomada do comprimido, "pule" este comprimido e tome apenas o comprimido do dia seguinte em seu horário habitual.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, especialmente se forem intensas e persistentes. As reações adversas mais comuns observadas em estudos clínicos foram: sangramento vaginal, corrimento vaginal, dor abdominal, ganho de peso, dor nas mamas, aumento de pelos, coceira genital, candidíase, inflamação na vagina. Outras reações adversas relacionadas com o uso durante a comercialização foram: tontura, dor de cabeça, enxaqueca, depressão, rash ou coceira, distúrbios visuais, transtornos gastrointestinais, retenção de líquido, dor nas juntas, dor muscular e alterações no fígado.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: KLIMATER pode interagir com alguns tipos de medicamento, por isto informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Não é aconselhável a administração de KLIMATER com drogas anticoagulantes, como por exemplo, Warfarin, pois estas podem ter seu efeito aumentado se usados concomitantemente com KLIMATER, sendo necessário um ajuste da dose do anticoagulante.

Contraindicações e Precauções: O uso de KLIMATER é contraindicado na gravidez e lactação; em casos confirmados ou suspeitos de tumores dependentes de hormônio, como câncer de mama e câncer de endométrio; sangramento vaginal de causa desconhecida; problemas graves de fígado; trombose; pacientes que tiveram problemas cardíacos como angina ou infarto; porfiria;

espessamento não tratado do endométrio e alergia aos componentes da fórmula. KLIMATER não ajuda a prevenir doenças do coração. KLIMATER não deve ser usado como contraceptivo. Antes de você começar a usar KLIMATER, e durante o tempo em que estiver tomando os comprimidos, seu médico poderá discutir os benefícios e riscos do tratamento com terapia hormonal, inclusive em relação ao desenvolvimento de câncer e sobre os efeitos da terapia hormonal na circulação sanguínea. Enquanto você estiver em tratamento com KLIMATER, deverá fazer check ups periódicos com seu médico (pelo menos uma vez ao ano). Durante os primeiros meses de tratamento com KLIMATER você poderá ter algum sangramento vaginal. Entretanto, se o sangramento continuar após os primeiros 6 meses de tratamento, começar depois que você já estava em tratamento há algum tempo ou continuar após o término do tratamento com KLIMATER, consulte seu médico. Algumas condições podem ser agravadas pela terapia hormonal. Se você apresenta, ou já apresentou, alguma das condições a seguir, informe seu médico e ele fará um acompanhamento cuidadoso. Fibromas; endometriose; história de coágulos nos vasos sanguíneos; alguém da família que tenha tido câncer de mama; pressão alta; problemas de fígado; diabetes; cálculo na vesícula; enxaqueca ou dor de cabeça grave; lupus eritematoso sistêmico; história de espessamento do endométrio; epilepsia; asma; problemas de ouvido (otosclerose); insuficiência cardíaca ou renal; aumento do nível de triglicérides no sangue; sintomas potenciais de trombose, como inchaço doloroso de uma perna, dor repentina no peito, dificuldade para respirar; mioma. O tratamento deve ser interrompido nos casos de icterícia; aumento repentino da pressão arterial; enxaqueca ou dor de cabeça grave pela primeira vez; gravidez. Avise seu médico, se possível com antecedência, se precisar ficar imobilizada por muito tempo ou for operada.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas: Após administração oral, a tibolona é rapidamente metabolizada em três compostos, que contribuem para o perfil farmacodinâmico de KLIMATER. Dois dos metabólitos (3-OH-tibolona e 3-OH-tibolona) apresentam atividade estrogênica, ao passo que o terceiro metabólito (isômero-4 da tibolona) apresenta atividade progestagênica e androgênica. KLIMATER permite a reposição da perda na produção estrogênica em mulheres pós-menopausadas propiciando alívio dos sintomas da menopausa. KLIMATER previne a perda óssea após a menopausa e ooforectomia.

Estudos in vitro: Estudos *in vitro* sugerem que a tibolona exerce efeitos tecido-seletivos devido ao metabolismo local e aos efeitos locais nos sistemas enzimáticos. O isômero 4 é formado principalmente no tecido endometrial e nas mamas, a tibolona inibe a enzima sulfatase, reduzindo os níveis de estrogênios ativos produzidos nesse tecido. A relevância clínica destes estudos não é conhecida (Vide **Reações adversas**).

Informações de Estudos Clínicos:

- Alívio dos sintomas da deficiência estrogênica: O alívio dos sintomas menopausais (ex. sintomas vasomotores, atrofia vaginal) geralmente ocorre durante as primeiras semanas de tratamento.

- Efeitos sobre o endométrio e o padrão de sangramento: Foram relatados casos de hiperplasia e câncer endometrial em mulheres tratadas com tibolona. Foi observada amenorria em 88,4% das mulheres durante os meses 10-12 de tratamento com tibolona (2,5 mg). Sangramento e/ou spotting apareceram em 32,6% das mulheres durante os primeiros três meses de tratamento e em 11,6% durante os meses 10-12 de tratamento.

- Prevenção da osteoporose: A deficiência de estrogênios na



4000753R0



menopausa está associada ao aumento do *turnover* ósseo e ao declínio da massa óssea. A proteção parece efetiva durante o período de tratamento. Após a descontinuação da terapia hormonal (TH), a perda de massa óssea ocorre em proporção similar às mulheres não tratadas. Após 2 anos de tratamento com tibolona (2,5 mg) o aumento da densidade mineral óssea (DMO) da coluna foi de 2,6% a 3,8%. O percentual de mulheres que mantiveram ou ganharam DMO na região lombar durante o tratamento foi de 76%. Um segundo estudo confirmou estes resultados. A tibolona (2,5 mg) também apresentou efeito sobre o DMO do quadril. Em um estudo, o aumento após 2 anos foi de 0,7 a 3,9% no colo do fêmur e de 1,7 a 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 a 5,1% no colo do fêmur e 2,9 a 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%.

- Efeitos sobre as mamas: Em estudos clínicos não houve aumento da densidade mamográfica em mulheres tratadas com tibolona, quando comparado ao placebo.

Propriedades Farmacocinéticas: Após 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-4 da tibolona também são muito baixos. Portanto, alguns parâmetros farmacocinéticos não podem ser determinados. Níveis de pico plasmático dos metabólitos 3-OH são mais altos, mas não ocorre acúmulo. A excreção da tibolona é principalmente na forma de metabólitos conjugados (na maioria sulfatados). Parte do composto conjugado é excretado na urina, mas a maior parte é eliminada pelas fezes. O consumo de alimentos não possui efeito significativo na 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 demonstrou potencial teratogênico em coelhos com doses próximas à abortiva (vide *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 (tumor de bexiga), a sua relevância clínica é incerta.

INDICAÇÕES

KLIMATER é indicado no tratamento dos sintomas resultantes da deficiência estrogênica em mulheres pós-menopausadas, com mais de um ano de menopausa e na prevenção da osteoporose em estados de deficiência estrogênica.

CONTRAINDICAÇÕES

KLIMATER é contraindicado nos seguintes casos: Gravidez e lactação; neoplasia estrogênio-dependente diagnosticada ou suspeita; antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita de câncer de mama; tromboembolismo venoso atual ou prévio (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar); doença tromboembólica arterial ativa ou recente (ex. angina, infarto do miocárdio); sangramento genital não diagnosticado; hiperplasia endometrial não tratada; 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 **KLIMATER**; porfiria.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Para o tratamento de sintomas pós-menopausais, a terapia hormonal deve ser iniciada 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 a terapia hormonal deve ser continuada enquanto os benefícios excederem os riscos. Em mulheres com útero, os riscos de câncer de mama e de endométrio (vide *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, em termos de suas respostas ao tratamento, morbidade e mortalidade.

Exame médico / acompanhamento: Antes de iniciar ou reiniciar a terapia hormonal, deve ser realizada uma anamnese da paciente. O exame físico (incluindo pélvico e das mamas) deve ser guiado pela anamnese e pelas contra-indicações e advertências para uso. Durante o tratamento são recomendados check-ups periódicos em frequência e natureza individualizadas para cada mulher. As mulheres devem ser orientadas sobre as alterações em suas mamas que devem ser relatadas ao seu médico (vide *Câncer de mama* abaixo). Investigações, incluindo 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 qualquer das condições seguintes tenha ocorrido anteriormente, esteja presente e/ou tenha sido agravada durante a gravidez ou tratamento prévio com hormônios, a paciente deve ser cuidadosamente monitorada. Deve-se levar em conta que estas condições podem ocorrer ou ser agravadas durante o tratamento com **KLIMATER**, em particular: leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose; história de, ou fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (vide abaixo); fatores de risco para tumores estrogênio-dependentes, ex. 1º de hereditariedade para câncer de mama; hipertensão; distúrbios hepáticos (ex. adenoma hepático); diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular; colite/síndrome; enxaqueca ou dor de cabeça (grave); lúpus eritematoso sistêmico; história de hiperplasia endometrial (vide abaixo); epilepsia; asma; otosclerose.

Razões para interrupção imediata do tratamento: O tratamento deve ser descontinuado no caso de descoberta de alguma contra-indicação e nas seguintes condições: icterícia ou deterioração da função hepática; aumento significativo da pressão arterial; ataque de cefaleia do tipo enxaqueca pela primeira vez.

Hiperplasia endometrial e câncer: Dois grandes estudos ingleses observacionais da população, o Million Women Study (MWS) e o estudo General Practice Research Database (GRPD), relataram um aumento do risco de câncer de endométrio em mulheres que haviam usado tibolona, em comparação à terapia hormonal combinada e não usuárias (vide *Reações Adversas*). O risco aumentou com o tempo de uso. Durante os primeiros meses de tratamento pode ocorrer sangramento de privação e/ou spotting. A paciente deve ser orientada a relatar qualquer sangramento de privação e/ou spotting se persistir após 6 meses de tratamento, se começar após este período ou se continuar após o término do tratamento. A razão deve ser investigada, o que provavelmente incluirá biópsia do endométrio para excluir malignidade endometrial. O risco de hiperplasia endometrial e carcinoma aumenta quando os estrogênios são administrados isoladamente, por períodos prolongados. A adição de um progestagênio à terapia hormonal com estrogênio isolado por, pelo menos, 12 dias a cada ciclo em mulheres não histerectomizadas diminui de maneira importante este risco.

Câncer de mama: Um estudo randomizado controlado com placebo, o estudo Women's Health Initiative (WHI), e estudos epidemiológicos, incluindo o MWS, relataram um risco aumentado de câncer de mama em mulheres usando por vários anos estrogênios, associação estrogênio-progestagênio ou tibolona para terapia hormonal (vide *Reações Adversas*). Para todos os tipos de terapia hormonal, um aumento no risco torna-se aparente nos primeiros anos de uso e aumenta com a duração do uso, mas retorna à linha de base dentro de poucos anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No estudo MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênios conjugados equinos (ECE) ou estradiol (E2) foi maior quando um progestagênio foi adicionado, tanto sequencialmente quanto continuamente, sem considerar o tipo de progestagênio. Não houve evidências de diferença no risco entre as diferentes vias de administração. O risco de câncer de mama associado à tibolona foi menor que o risco associado à terapia hormonal combinada estrogênio-progestagênio, mas maior que o risco associado ao tratamento com estrogênio isolado. No estudo WHI, o uso contínuo de

produto contendo estrogênio conjugado equino associado ao acetato de medroxiprogesterona foi relacionado com cânceres de mama ligeiramente maiores em tamanho e que apresentaram metástase nos linfonodos locais com maior frequência comparado ao placebo.

Tromboembolismo venoso: A terapia hormonal com estrogênio-progestagênio está associada com risco relativo aumentado de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TVP), ex. trombose venosa profunda ou embolismo 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 é estimado que o número de casos de TVP que ocorrerão em um período de cinco anos será de aproximadamente 3 por 1000 mulheres com idade entre 50 e 59 anos e de 8 em 1000 mulheres com idade entre 60-69 anos. Estima-se que em mulheres saudáveis que utilizaram terapia hormonal durante 5 anos será entre 2 e 6 (melhor estimativa = 4) por 1000 mulheres com idade entre 50 e 59 anos e entre 5 e 15 (melhor estimativa = 9) por 1000 mulheres com idade entre 60 e 69 anos. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da terapia hormonal do que mais tarde. Não é sabido se **KLIMATER** apresenta o mesmo nível de risco. Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TVP incluem história pessoal ou familiar, obesidade grave (índice de massa corpórea > 30 Kg/m²) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não existe consenso sobre o papel das veias varicosas no TVP. Pacientes com história de TVP ou estados trombofílicos apresentam risco aumentado para TVP. A terapia hormonal pode ser aditiva para este risco. História pessoal ou familiar de tromboembolismo ou aborto espontâneo recorrente deve ser investigada 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 terapia hormonal nestas mulheres deve ser visto como contraindicado. Mulheres que já estão em tratamento com anticoagulante requerem cuidadosa avaliação do risco-benefício do uso da terapia hormonal. O risco de TVP pode ser temporariamente aumentado no caso de imobilização prolongada, trauma ou cirurgia maior. Como em todos os pacientes em fase pós-operatória, deve ser dada atenção às medidas profiláticas para prevenir o TVP pós-cirúrgico. Quando for provável que uma imobilização prolongada ocorra após uma cirurgia eletiva, particularmente cirurgia abdominal ou cirurgia ortopédica dos membros inferiores, deve se considerar a interrupção temporária da terapia hormonal 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 TVP após o início da terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As mulheres devem ser aconselhadas a contar o seu médico imediatamente caso percebam sintomas tromboembólicos potenciais (ex. edema doloroso de uma perna, dor torácica repentina, dispnéia).

Doença coronária arterial (CAD): Estudos controlados randomizados não ofereceram evidências de benefícios cardiovasculares com o uso contínuo combinado de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona (MPA). Dois grandes estudos clínicos (WHI e HERS, isto é, 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 terapia hormonal existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados investigando os efeitos na morbidade e mortalidade cardiovascular. Portanto, é incerto se estes achados também se estendem aos demais produtos de terapia hormonal.

Acidente vascular cerebral (AVC): Um grande estudo clínico randomizado (estudo WHI) encontrou, como resultado secundário, um risco aumentado de AVC isquêmico em mulheres saudáveis durante o tratamento contínuo de estrogênios conjugados e MPA. Para mulheres que não estão usando terapia hormonal, é estimado que o número de casos de AVC que ocorrerão num período de 5 anos é de aproximadamente 3 por 1000 mulheres com idade 60-69 anos. Estima-se que para mulheres que usam estrogênios conjugados e MPA durante 5 anos, o número de casos adicionais será entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1) por 1000 mulheres com idade entre 50-59 anos e entre 1 e 9 (melhor

estimativa = 4) por 1000 mulheres com idade entre 60-69 anos. Não é sabido se o risco aumentado se estende aos demais produtos para terapia hormonal.

Câncer de ovário: O uso prolongado (no mínimo 5 – 10 anos) de medicamentos para terapia hormonal contendo apenas estrogênio em mulheres histerectomizadas, foi associado com um risco aumentado de câncer de ovário em alguns estudos epidemiológicos. É incerto se o uso prolongado de terapia hormonal combinada confere um risco diferente dos medicamentos contendo apenas estrogênio.

Outras condições: **KLIMATER** não deve ser utilizado como contraceptivo oral. Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, mulheres com disfunção cardíaca ou renal podem ser cuidadosamente observadas. Mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente devem ser acompanhadas de perto durante a reposição de estrogênios ou terapia hormonal, uma vez que foram relatados raros casos de grande aumento dos triglicérides plasmáticos, levando à pancreatite durante a terapia com estrogênios nestas condições. O tratamento com **KLIMATER** resulta em uma diminuição muito pequena da globulina transportadora de tiroxina (TBG) e do T4 total. Os níveis de T3 total permanecem inalterados. **KLIMATER** diminui os níveis da globulina carreadora de corticosteróide (CBG) e o cortisol circulante não é afetado. Não existe evidência conclusiva para a melhora da função cognitiva. Existem algumas evidências do estudo WFI de risco aumentado de provável demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo combinado de estrogênios conjugados MPA após os 65 anos de idade. Não é sabido se estes achados se aplicam a mulheres pós-menopausadas mais jovens ou a outros produtos de terapia hormonal.

Gravidez e Lactação: **KLIMATER** é contraindicado durante a gravidez e lactação (vide *Contra-indicações*). Caso ocorra gravidez durante o uso de **KLIMATER** o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Não há dados clínicos do uso de **KLIMATER** durante a gravidez. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide *Dados pré-clínicos de segurança*). O risco em humanos é desconhecido.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A sensibilidade aos anticoagulantes poderá ser exacerbada quando da administração concomitante destas drogas com **KLIMATER**, devido ao incremento da atividade fibrinolítica do sangue determinada pela ação da tibolona. Esse efeito foi demonstrado com Warfarin. Portanto, o uso concomitante de **KLIMATER** com Warfarin deve ser monitorado e a dose de Warfarin ajustada adequadamente.

Estudos *in vitro* revelaram apenas uma interação mínima da tibolona com as enzimas do citocromo P450. Portanto, não se espera que **KLIMATER** exerça inibição clínica significativa sobre as enzimas do citocromo P450, nem seja influenciado por outros fármacos conhecidos por interagir com as enzimas do citocromo P450.

Um estudo *in vivo* demonstrou que o tratamento simultâneo com tibolona afeta em grau moderado a farmacocinética do substrato midazolam do citocromo P4503A4. Baseado nisso, interações medicamentosas com outros substratos do CYP3A4 são esperadas, entretanto, a relevância clínica depende das propriedades farmacológicas e farmacocinéticas do substrato envolvido.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas: **KLIMATER** não é conhecido por apresentar qualquer efeito sobre o estado de alerta e concentração.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas descritas a seguir foram relatadas em 16 estudos controlados com placebo, onde 1463 mulheres receberam doses terapêuticas de tibolona (1,25 ou 2,5 mg) e 855 mulheres receberam placebo. A duração do tratamento nesses estudos variou de 2 a 24 meses. As reações adversas mais comuns observadas foram: dor abdominal; aumento de peso; sangramento vaginal ou spotting; leucorreia; dor mamária; prurido genital; monilíase genital; vaginite; hipertrícoses. Amnésia foi uma reação adversa incomum observada. Na prática clínica, estas reações adversas foram observadas, assim como algumas outras como cefaleia, edema, tontura, *rash*, prurido, dermatite seborreica, enxaqueca, distúrbios visuais (incluindo borramento da