

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clitax 2,5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 86,3 mg de lactose (na forma anidra).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Branco, redondo, plano, com ranhura numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica Hormonal de Substituição para a sintomatologia associada à deficiência em estrogénios em mulheres em pós menopausa, pelo menos 12 meses após a menopausa, designadamente tratamento de afrontamentos e suores noturnos, alterações de humor, líbido diminuída, insónia, irritabilidade, depressão e atrofia do tracto-urogenital.

Prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de futuras fraturas e que são intolerantes, ou para quem é contraindicado a administração de outros medicamentos aprovados para a prevenção da osteoporose (ver também a secção 4.4)

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A posologia recomendada é de um comprimido de Clitax, de 2,5 mg, por dia sem interrupção. Não é necessário proceder ao ajuste da dose em idosos.

Para o início e continuação do tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, deverá ser utilizada a menor dose efetiva, pelo menor período de tempo possível, (ver também a secção 4.4). A necessidade de manter o tratamento deve ser reavaliada anualmente, para cada mulher.

Início da terapêutica com Clitax:

As mulheres em pós menopausa natural devem iniciar o tratamento com Clitax, no mínimo, 12 meses após a sua última menstruação natural. No caso de menopausa cirúrgica (ex. ovariectomia), o tratamento com Clitax pode ser iniciado imediatamente.

Mudança de uma THS sequencial ou de associação contínua:

Se a mudança ocorrer a partir de uma THS sequencial, o tratamento com Clitax deve ser iniciado assim que terminar a hemorragia de privação.

Se a mudança ocorrer a partir de uma THS de associação contínua, o tratamento com Clitax pode ser iniciado em qualquer momento.

Qualquer hemorragia vaginal irregular ou inesperada, quer esteja ou não a fazer THS, para a qual não exista uma causa óbvia deverá ser investigada antes de iniciar o tratamento com Clitax. (ver secção 4.3)

População pediátrica

Clitax não se destina a ser utilizado em crianças.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser administrados por via oral, com um pouco de água e engolidos sem mastigar, de preferência à mesma hora do dia, todos os dias.

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, deverá ignorar esta toma e tomar o próximo comprimido à hora habitual. O esquecimento de uma dose aumenta a probabilidade de ocorrer uma hemorragia vaginal irregular ou spotting.

4.3 Contraindicações

A tibolona está contraindicada em situações de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez e aleitamento.
- Presença ou suspeita de tumores malignos estrogénio-dependentes (por exemplo cancro do endométrio).
- Antecedentes ou suspeita de cancro da mama.
- Distúrbios cardiovasculares ou cerebrovasculares,
- Tromboembolismo venoso anterior ou atual (por exemplo trombose venosa profunda ou embolia pulmonar).
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (p. ex. défice em proteína C, proteína S ou antitrombina, ver secção 4.4)
- Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (por exemplo angina e enfarte do miocárdio)
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Hiperplasia do endométrio não tratada.
- Doença hepática aguda ou história de doença hepática desde que os testes de determinação da função hepática não estejam normalizados.
- Porfiria

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Cada decisão de manter ou iniciar a THS deverá ser tomada numa base individual e com pleno conhecimento por parte da utilizadora de THS, devendo ser considerada qualquer alteração nos fatores de risco individuais a cada momento e as preferências pessoais da mulher. Recomenda-se que as mulheres consultem o seu médico de modo a discutir as opções de tratamento à luz de cada história clínica pessoal.

Para o tratamento dos sintomas de pós-menopausa, a Terapêutica Hormonal de Substituição só deverá ser iniciada se os sintomas pós menopáusicos afetarem de forma adversa a qualidade de vida. Em todos os casos, pelo menos uma vez por ano, deverá ser efetuada uma avaliação

cuidadosa dos riscos e benefícios do tratamento com THS. A Terapêutica Hormonal de Substituição só deverá ser continuada se os benefícios excederem os riscos. Nas mulheres pós-menopáusicas com mais de 50 anos de idade e que tenham um risco acrescido de fratura óssea, a THS só deverá ser utilizada como alternativa para a prevenção da osteoporose, nos casos de intolerância ou contraindicação a outras terapêuticas. A evidência relativa aos riscos associados à THS 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.

Considerando que os diferentes tipos de THS (em associação ou isolada) demonstram ter efeitos diferentes no risco de cancro da mama ou do endométrio, ambos os riscos deverão ser considerados na decisão para o tratamento que melhor se enquadre, tendo em conta a individualidade de cada mulher.

Exame médico e follow-up

Antes de iniciar ou reinstaurar a THS ou 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. As mulheres que realizem a THS, devem ser advertidas de que qualquer alteração mamária deverá ser comunicada ao seu médico ou enfermeira (ver secção "cancro da mama"). Os exames da mama, incluindo técnicas imagiológicas apropriadas, como a mamografia, devem ser realizados de acordo com a prática clínica em vigor e tendo em conta as necessidades clínicas individuais.

Condições a ter em atenção

- A tibolona não se destina a ser usada como contraceptivo.
- O uso de tibolona deve ser evitado até 12 meses após a última perda menstrual natural. Se for tomada antes, a frequência de hemorragias vaginais irregulares pode aumentar.
- A ocorrência de hemorragias ou sangramento vaginal logo após o início do tratamento com tibolona pode ser devida aos efeitos residuais dos estrogénios endógenos ou exógenos. Uma hemorragia que ocorra 3 meses após o início do tratamento bem como uma hemorragia recorrente ou persistente deve ser investigada.
- Em mulheres a fazer tratamento com outra hormona de substituição, é aconselhável a indução de uma hemorragia com um progestagénio antes de iniciar o tratamento com tibolona.

Situações que necessitam de supervisão:

Se alguma das situações a seguir referidas já ocorreram anteriormente e/ou sofreram agravamento durante uma gravidez ou um tratamento hormonal anterior, a doente deverá ser estreitamente vigiada. Deverá ter-se em conta a possibilidade de recorrência ou agravamento de alguma das situações a seguir referidas, durante o tratamento com Clitax, nomeadamente:

- Leiomioma (fibróides uterinos) ou endometriose
- Presença de fatores de risco para doença tromboembólica (ver abaixo)
- Fatores de risco para tumores malignos estrogênio-dependentes, como por exemplo hereditariedade em 1º grau para cancro da mama.

- Hipertensão
- Doenças hepáticas (por exemplo adenoma hepático)

- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
- Colelitíase
- Enxaquecas ou cefaleias (severas)
- Lúpus eritematoso sistémico
- História de hiperplasia do endométrio (ver abaixo)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose

Razões para a interrupção imediata da terapêutica

A terapêutica deverá ser imediatamente interrompida no caso de ser detetada alguma contra-indicação ou nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da pressão arterial
- Ocorrência de um novo tipo de enxaqueca
- Gravidez

Hiperplasia do endométrio e cancro

Em mulheres não hysterectomizadas, o risco de hiperplasia do endométrio e de carcinoma está aumentado quando os estrogénios são administrados isolados por períodos de tempo prolongados. O risco aumentado de cancro do endométrio entre utilizadoras de estrogénio é 2 a 12 vezes superior comparativamente com não utilizadoras, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogénio (ver secção 4.8). Após a interrupção do tratamento, o risco pode permanecer elevado por pelo menos 10 anos.

A adição de um progestagénio por um período de pelo menos 12 dias em cada mês/ciclo de 28 dias ou a utilização de terapêutica combinada estrogénios/prostagénios, em mulheres não hysterectomizadas, previne o risco excessivo associado à utilização de THS contendo apenas estrogénio.

Durante os primeiros meses do tratamento podem ocorrer hemorragias vaginais e spotting. As mulheres deverão ser aconselhadas a informar o médico se ocorrer qualquer hemorragia vaginal ou spotting se se mantiverem presentes mesmo após algum tempo de tratamento, ou se se mantiverem mesmo após a descontinuação do tratamento. Nestes casos a mulher deverá ser conduzida para uma investigação ginecológica, que poderá incluir 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.

A THS, especialmente a THS combinada com estrogénios/progestagénios, pode aumentar a densidade da mama, o que pode afetar o resultado da mamografia. Nos sítios onde a densidade da mama aumenta, a mamografia pode não detetar todos os caroços.

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).

Tromboembolismo venoso (TEV)

A THS está associada a um risco de 1,3 - 3 vezes superior 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).

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 segrega os membros da família com trombose ou se a alteração for considerada "grave" (por exemplo, défice em anti trombina, proteína S ou proteína C ou uma combinação de alterações) a THS ou a tibolona estão contra-indicadas.

Mulheres que já estejam em tratamento com anticoagulantes requerem uma avaliação cuidada 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).

Doença 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 da proteção contra o enfarte do miocárdio em mulheres pós-menopáusicas que tinham utilizado tibolona.

O risco relativo de DAC durante o uso de THS combinada com estrogénios/progestagénios aumenta ligeiramente.

Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico

A combinação de estrogénio/progestagénio e a terapêutica com apenas estrogénio estão associadas a um aumento de até 1,5 vezes no risco de acidente vascular cerebral isquémico. O risco relativo não muda com a idade ou o tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco basal de AVC é fortemente dependente da idade, o risco geral de AVC em mulheres que usam THS aumentará com a idade (ver seção 4.8).

Outras condições

- O uso de estrogénios pode causar retenção de fluidos, pelo que doentes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente vigiadas

- Mulheres com hipertrigliceridemia preexistente, deverão ser estreitamente vigiadas durante a substituição estrogénica ou a THS, uma vez que foram reportados alguns casos raros de grande aumento dos triglicéridos plasmáticos associado a pancreatite.

- Os estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

- Os estrogénios aumentam a globulina de ligação à tiroide (TBG), o que leva a um aumento da hormona tiroideia total em circulação, mensurável pela proteína de ligação ao iodo (PBI), níveis de T4 e T3. O uptake de resina da T3 é diminuído, refletindo o elevado nível de TBG. As concentrações de T4 e T3 livres, são inalteradas. Outras proteínas de ligação podem estar elevadas no soro, tais como as globulinas de ligação aos corticóides (CBG) e as globulinas de ligação às hormonas sexuais (SHBG), levando a um aumento dos corticosteróides circulantes e dos esteróides sexuais, respetivamente. As concentrações de hormonas livres ou biologicamente ativas estão inalteradas. Outras proteínas plasmáticas poderão estar aumentadas (angiotensinogénio/substrato renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

- O uso de THS não melhora a função cognitiva. Há alguma evidência do risco aumentado de demência em mulheres que começam a usar TRH combinada contínua ou TRH contendo apenas estrogénio após os 65 anos de idade.

Aumento de Alanina aminotransferase (ALT)

Durante os ensaios clínicos com doentes tratados para infecções pelo vírus da hepatite C (VHC) com o regime terapêutico combinado ombitasvir / paritaprevir / ritonavir com e sem dasabuvir, as elevações de ALT superiores a 5 vezes o limite superior normal (LNS) foram significativamente mais frequentes em mulheres a realizar terapêutica com medicamentos contendo etinilestradiol -, tais como contraceção hormonal combinada. Além disso, também em pacientes tratados com glecaprevir / pibrentasvir, elevações de ALT foram observadas em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como contraceção hormonal combinada. As mulheres que usaram medicamentos contendo estrogénios diferentes do etinilestradiol, tais como o estradiol, tiveram uma taxa de elevação da ALT semelhante às que não receberam nenhum

estrogénio; no entanto, devido ao número limitado de mulheres que tomam outros estrogénios, é necessária cautela para a co-administração com a terapêutica ombitasvir / paritaprevir / ritonavir com ou sem dasabuvir e também com o regime de glecaprevir / pibrentasvir. Consulte a secção 4.5.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A tibolona pode aumentar a atividade fibrinolítica, e pode potenciar o efeito dos anticoagulantes. Os dados proporcionados pelos estudos clínicos, não evidenciam interações clinicamente relevantes com outros fármacos, com a exceção da varfarina. Assim sendo, e como a tibolona pode aumentar a atividade fibrinolítica, recomenda-se uma monitorização do tratamento quando a tibolona e a varfarina são administradas simultaneamente. Quando o tratamento com tibolona é iniciado ou reiniciado, as doses de varfarina deverão ser ajustadas.

O metabolismo dos estrogénios (e progestagénios) pode aumentar, pelo uso concomitante de substâncias conhecidas como indutores das enzimas metabolizadoras dos fármacos, especialmente as enzimas do citocromo P450, como sejam antiepiléticos (por exemplo o fenobarbital, a fenitoína, a carbamazepina) e anti-infecciosos. (por exemplo rifampicina, a rifabutina, a nevirapina e o efavirenz). Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como inibidores fortes, pelo contrário exibem propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormonas esteróides. As preparações à base de plantas contendo a erva de S. João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo dos estrogénios e progestagénios. Clinicamente, um aumento do metabolismo dos estrogénios e progestagénios pode levar a uma diminuição do efeito e a alterações no perfil hemorrágico uterino.

Interações farmacodinâmicas

Durante os ensaios clínicos com a terapêutica de combinação do VHC ombitasvir / paritaprevir / ritonavir com e sem dasabuvir, as elevações de ALT superiores a 5 vezes o limite superior normal (LSN) foram significativamente mais frequentes em mulheres que utilizavam medicamentos contendo etinilestradiol, como a contraceção hormonal combinada. Mulheres que usaram medicamentos contendo estrogénios diferentes do etinilestradiol, como o estradiol, tiveram uma taxa de elevação da ALT semelhante às que não receberam nenhum estrogénio; no entanto, devido ao número limitado de mulheres fazerem terapêutica com outros estrogénios, justifica-se precaução na co-administração com o regime medicamentoso de combinação ombitasvir / paritaprevir / ritonavir com ou sem dasabuvir e também o regime com glecaprevir / pibrentasvir (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Clitax está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Se ocorrer uma gravidez durante a medicação com Clitax o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos realizados até à data para exposição fetal inadvertida, em combinações de estrogénios com progestagénios não indicaram efeitos teratogénicos ou fetotóxicos.

Amamentação

Clitax está contraindicado durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Clitax sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

A tibolona apresenta um bom perfil de segurança e tolerabilidade.

Ocasionalmente, pode ocorrer hemorragia vaginal e dores abdominal e mamária, que predominam durante os primeiros meses de tratamento diminuindo posteriormente.

Outros efeitos, ocasionalmente observados são: cefaleias e enxaquecas, edema, tonturas, rash, prurido, dermatite seborreica, distúrbios visuais, aumento de peso corporal, náuseas, desconforto abdominal, leucorreia, hipertricose, erupção cutânea, depressão, efeitos sobre o sistema músculo-esquelético como sejam artralgia e mialgia e alterações dos parâmetros indicativos da função hepática. De salientar que, a maioria dos efeitos adversos referidos nos estudos clínicos, foram ligeiros.

Ensaio clínico

Esta secção descreve os efeitos indesejáveis registados em 16 estudos controlados por placebo, com 1463 mulheres a receber doses terapêuticas de tibolona e 855 mulheres a receber placebo. Nestes estudos, a duração do tratamento variou de 2 a 24 meses.

A Tabela 1 mostra os efeitos indesejáveis que, estatisticamente e significativamente, ocorreram com maior frequência durante o tratamento com tibolona do que com o placebo

Tabela 1 – Efeitos indesejáveis da Tibolona

Sistema	Comum >1/100, < 1/10	Não comum >1/1000, <1/100
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento de peso	-
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Hemorragia vaginal ou spotting Leucorreia Dor no peito Prurido genital Monilíase genital Vaginite	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hipertricose	
Doenças do sistema nervoso central		Amnésia

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 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.

Na tabela 2: Million women study (MWS) – risco adicional estimado de cancro da mama após 5 anos de utilização

Idade no início da terapêutica com THS (anos)	Incidência por cada 1000 mulheres que nunca utilizaram THS durante um período de 5 anos (50-54 anos) *	Risk ratio	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS por mais de 5 anos
THS contendo apenas estrogénio			
50	13.3	1.2	2.7
THS contendo estrogénio e progestagénio combinados			
50	13.3	1.6	8.0

* Retirado das taxas de incidência na linha de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC de 27 (kg / m²)

Nota: uma vez que a incidência de baseline do cancro da mama difere consoante o país da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama também mudará proporcionalmente.

Na tabela 3 - risco adicional estimado de cancro de mama após 10 anos de uso em mulheres com IMC de 27 (kg / m²)

Idade no início da terapêutica com THS (anos)	Incidência por cada 1000 mulheres que nunca utilizaram THS durante um período de 5 anos (50-59 anos)	Risk ratio	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS por mais de 10 anos
THS contendo apenas estrogénio			
50	26.6	1.3	7.1
THS contendo estrogénio e progestagénio combinados			
50	26.6	1.8	20.8

* Retirado das taxas de incidência na linha de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC de 27 (kg / m²)

Nota: uma vez que a incidência de baseline do cancro da mama difere consoante o país da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama também mudará proporcionalmente.

Na tabela 4 - estudo WHI US - risco adicional de cancro de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por cada 1000 mulheres no grupo do placebo durante um período de 5 anos	Risk ratio & intervalo de confiança 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS por mais de 5 anos (intervalo de confiança 95%)
Estrogénios equinos conjugados - apenas estrogénio			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
Estrogénios equinos conjugados + Medroxiprogesterona **			
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

* Estudo WHI em mulheres hysterectomizadas, que não mostraram um aumento no risco acrescido de cancro da mama.

** Quando a análise foi restrita a mulheres que não usaram THS antes do estudo, não houve aumento do risco aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento: após 5 anos, o risco era maior do que nas não utilizadoras.

Risco de cancro do endométrio

Mulheres não hysterectomizadas pós-menopausa

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

Em mulheres com o útero intacto, a utilização de THS apenas com estrogénio não é recomendada porque aumenta o risco de cancro do endométrio (ver secção 4.4).

Dependendo da duração da THS apenas com estrogénio e da dose deste, o aumento do risco de cancro do endométrio, em estudos epidemiológicos, variou de 5 a 55 casos extras diagnosticados em cada 1000 mulheres com idades entre 50 e 65 anos.

Adicionar um progestagénio à terapêutica apenas com estrogénio por pelo menos 12 dias por ciclo pode prevenir esse risco aumentado. No estudo Million Women, o uso durante cinco anos de THS combinada (sequencial ou contínua) não aumentou o risco de cancro do endométrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

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:

Na tabela 5 - estudo WHI - risco adicional de TEV durante 5 anos de utilização

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no grupo a receber placebo durante 5 anos	Risk ratio e intervalo de confiança (95%)	Casos adicionais por 1.000 utilizadoras de THS
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 doenças das artérias coronárias (DAC)

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).

Risco de AVC isquémico

- O uso de terapêutica contendo apenas estrogénio e terapêutica combinada de estrogénio/progestagénio está associado a um risco relativo de AVC isquémico aumentado de até 1,5 vezes. O risco de AVC hemorrágico não aumenta durante a utilização de THS.
- Este risco relativo não depende da idade ou da duração do tratamento, mas como o risco inicial é fortemente dependente da idade, o risco geral de AVC em mulheres que usam THS aumentará com a idade, ver secção 4.4.

Na tabela 6 - estudo WHI - risco adicional de AVC durante 5 anos de utilização

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no grupo a receber placebo durante 5 anos	Risk ratio e intervalo de confiança de 95%	Casos adicionais por 1.000 utilizadoras de THS durante 5 anos
50-59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1-5)

*não foi feita diferenciação entre AVC isquémico e hemorrágico.

Foram encontradas outras reações adversas no tratamento com associações de estrogénios/progestagénios:

- Tumores estrogénio-dependentes benignos e malignos (ex. carcinoma do endométrio).
- Tromboembolismo venoso, ex. trombose venosa pélvica ou trombose venosa profunda e embolismo pulmonar, mais frequente entre as utilizadoras de THS do que entre as não-utilizadoras.
- Enfarte do miocárdio e AVC.
- Doença da vesícula biliar.
- Doenças da pele e subcutâneas: cloasma, eritema multiforme, eritema nodosum, púrpura vascular.
- Demência provável acima dos 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 reduzida, pelo que, não são previsíveis sintomas de toxicidade com a toma de Clitax nas doses recomendadas, ou mesmo superiores.

No entanto, em casos de sobredosagem aguda podem ocorrer náuseas, vômitos e hemorragia vaginal, alguns dias depois.
Não existem antídotos específicos, recomendando-se o tratamento sintomático nestas situações.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.1 Tratamento de substituição

Código ATC: G03CX01

Após administração oral, a tibolona é rapidamente metabolizada em três compostos (3α – OH – tibolona, 3β – OH – tibolona e $\Delta 4$ -isômero da tibolona), que contribuem para o perfil farmacodinâmico da tibolona. Dois destes metabolitos (3α – OH - tibolona e 3β – OH – tibolona) têm uma atividade predominantemente estrogénica, o terceiro metabolito e o composto afim, têm uma atividade predominantemente progestagénica.

A tibolona tem uma ação do tipo estrogénico nos afrontamentos e outras queixas do climatério. Além disso, a ação tipo estrogénico exerce ainda a sua ação sobre a vagina. Devido à ação progestagénica, a tibolona não estimula o endométrio. Assim, a ocorrência de hemorragia é devida a atrofia endometrial. A tibolona tem efeitos em certos parâmetros metabólicos e hematológicos, tais como, a diminuição de HDL-colesterol, triglicéridos, lipoproteína Lp(a) e aumento da atividade fibrinolítica do sangue.

Mama

Estudos in vitro sugerem que a tibolona inibe a proliferação, estimula a apoptose, e inibe a enzima sulfatase, reduzindo assim os níveis de estrogénios ativos no tecido mamário. Estes dados indicam que os efeitos da tibolona na mama são diferentes dos estrogénios. Os dados clínicos também sugerem que, no tecido mamário, a tibolona pode ter um efeito diferente do efeito dos estrogénios.

Prevenção da osteoporose

- A deficiência em estrogénios na menopausa está associada a um aumento do turnover ósseo e a um declínio da massa óssea. O efeito dos estrogénios na densidade mineral óssea é dose-dependente. A proteção parece ser mais efetiva quanto maior a duração do tratamento. Após descontinuação da THS, a perda de massa óssea é semelhante à perda de massa óssea das mulheres não tratadas com THS.

- O estudo clínico WHI e os ensaios de meta-análise evidenciaram que o uso de THS, só ou em combinação com progestagénios – terapêutica utilizada em mulheres predominantemente saudáveis – reduz o risco de fraturas da anca e das vértebras devido a osteoporose. A THS pode também prevenir futuras fraturas em mulheres com baixa densidade óssea e/ou osteoporose estabelecida, mas a evidência para tal afirmação é limitada.

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. Os dados farmacocinéticos indicam uma cinética linear. Os máximos plasmáticos são atingidos em 1 a 4 horas após administração, sem ocorrência de acumulação.

A excreção da tibolona faz-se principalmente sob a forma de metabolitos polares e muito polares. Apenas uma pequena quantidade de composto administrado é excretada na urina, a maior parte é eliminada através da bÍlis e fezes.

A extensão da absorção da tibolona não é alterada pelas refeições.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A tibolona não demonstrou ter efeitos teratogénicos, em ratos e em ratinhos. Em coelhos, foi observado um aumento do número de malformações fetais, quando se utilizaram doses quase abortivas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose, dextratos, palmitato de ascorbilo e estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de Alumínio + PVDC com alvéolos transparentes de PVC + PVDC.

As apresentações são embalagens de 20 e 60 comprimidos.
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

TECNIMEDE – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 22-04-2022 INFARMED

Registo nº 5698980 – 20 comprimidos, 2,5 mg, blister
Registo nº 5699087 – 60 comprimidos, 2,5 mg, blister

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

Data da primeira autorização: 30 de março de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO