



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0037

BUENOS AIRES, 04 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013001-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TOCLINE / TIBOLONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TIBOLONA 2,5 mg, aprobada por Certificado N° 51.258.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0037

Que a fojas 94 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TOCLINE / TIBOLONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TIBOLONA 2,5 mg, aprobada por Certificado N° 51.258 y Disposición N° 452/04, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 26 a 35, 36 a 45 y 46 a 55.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0452/04 los prospectos autorizados por las fojas 26 a 35, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

A

9)



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0037

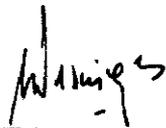
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.258 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013001-11-9

DISPOSICIÓN N°

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0037







*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**0.037**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.258 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TOCLINE / TIBOLONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TIBOLONA 2,5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0452/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011865-02-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3132/06.-	Prospectos de fs. 26 a 35, 36 a 45 y 46 a 55, corresponde desglosar de fs. 26 a 35.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

g

g



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

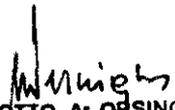
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.258 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 04.ENE.2012, del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-013001-11-9

DISPOSICIÓN N°

0037

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

gs,

o

PROYECTO DE PROSPECTO**TOCLINE®
TIBOLONA**
Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICION:

Cada comprimido contiene: Tibolona 2,5 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 55,0 mg; Lactosa monohidrato 62,0 mg; Croscarmellosa sódica 4,0 mg; estearato de magnesio 6,5 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: G03CX01

Estrógeno.

INDICACIONES

- Tratamiento de síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas, más de un año después de la menopausia.
- Prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas futuras que no toleran o tienen contraindicaciones para otros productos medicinales aprobados para la prevención de osteoporosis.

Para todas las mujeres la decisión de prescribir tibolona debe basarse en una evaluación de los riesgos generales de cada paciente individual y particularmente en los de más de 60 años, debe incluir la consideración del riesgo de accidente cerebrovascular (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

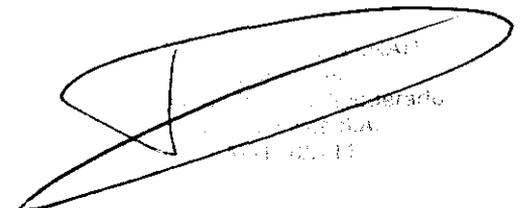
CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

Después de la administración oral, tibolona se metaboliza rápidamente en tres compuestos, los cuales contribuyen al perfil farmacodinámico de Toclina. Dos de los metabolitos (3 α -OH-tibolona y 3 β -OH-tibolona) tienen actividades similares a los estrógenos, mientras que el tercer metabolito (isómero Δ 4 de tibolona) tiene actividades similares a progestógenos y andrógenos.

Toclina® reemplaza la pérdida de producción de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, y alivia los síntomas menopáusicos. **Toclina®** previene la pérdida ósea luego de la menopausia u ovariectomía.

Información de ensayo clínico de tibolona

- Alivio de los síntomas de deficiencia de estrógenos.
 - El alivio de los síntomas de la menopausia generalmente ocurre durante las primeras semanas de tratamiento.
- Efectos sobre el endometrio y los patrones de hemorragia.
 - Se han notificado casos de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en pacientes tratadas con tibolona (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).
 - Se ha informado amenorrea en 88% de las mujeres que usan tibolona a 2,5 mg después de 12 meses de tratamiento. Se ha informado hemorragia vaginal o spotting inesperado en un 32,6% de las mujeres durante los primeros 3 meses de tratamiento, y en 11,6% de las mujeres después de 11 a 12 meses de uso.
- Prevención de la osteoporosis



Handwritten signature and stamp area.

- La deficiencia de estrógenos en la menopausia se asocia con aumento del recambio óseo y disminución de la masa ósea. La protección parece ser eficaz durante el tiempo que continúa el tratamiento. Después de la interrupción de la terapia de reemplazo hormonal, la masa ósea se pierde a una tasa similar a la de mujeres no tratadas.
- En el estudio LIFT, tibolona redujo el número de mujeres (edad media 68 años) con fracturas vertebrales nuevas en comparación con placebo durante los 3 años de tratamiento (ITT: tibolona frente a placebo odds ratio 0,57, IC del 95% [0,42 a 0,78]).
- Después de 2 años de tratamiento con tibolona (2,5 mg), el aumento en la densidad mineral ósea lumbar (DMO) fue de $2,6 \pm 3,8\%$. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o ganaron DMO en la zona lumbar durante el tratamiento fue del 76%. Un segundo estudio confirmó estos resultados.
- La tibolona (2,5 mg) también tuvo efecto sobre la DMO de la cadera. En un estudio, el aumento después de 2 años fue de $0,7 \pm 3,9\%$ en el cuello femoral y $1,7 \pm 3\%$ en el total de la cadera. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o ganaron DMO en la región de la cadera durante el tratamiento fue de 72,5%. Un segundo estudio mostró que el aumento después de 2 años fue de $1,3 \pm 5,1\%$ en el cuello femoral y $2,9 \pm 3,4\%$ en el total de la cadera. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o ganaron DMO en la región de la cadera durante el tratamiento fue de 84,7%.
- Efectos en la mama
 - En los estudios clínicos la densidad mamográfica no aumenta en las mujeres tratadas con tibolona en comparación con el placebo.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, tibolona se absorbe rápida y extensamente. Debido a su rápido metabolismo, los niveles plasmáticos de tibolona son muy bajos. Los niveles plasmáticos de la $\Delta 4$ -isómero de tibolona también son muy bajos. Por lo tanto, algunos de los parámetros farmacocinéticos no se pudieron determinar. Los niveles plasmáticos pico de los metabolitos 3α -OH y 3β -OH son más elevados pero no se produce acumulación.

Parámetros farmacocinéticos

	Tibolona		Metabolito 3α - OH		Metabolito 3β - OH		$\Delta 4$ -isómero	
	DU	DM	DU	DM	DU	DM	DU	DM
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
$C_{promedio}$	--	--	--	1,88	--	--	--	--
$T_{m\acute{a}x}$ (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 = dosis única; DM= dosis múltiples

La excreción de tibolona es principalmente en forma de metabolitos conjugados (en su mayoría sulfatados). Parte del compuesto administrado se excreta en la orina, pero la mayor parte se elimina por las heces.

El consumo de alimentos no tiene efectos significativos sobre el grado de absorción. Se encontró que los parámetros farmacocinéticos de tibolona y sus metabolitos son independientes de la función renal.

Datos pre-clínicos de seguridad

En estudios con animales, la tibolona tuvo actividades anti-fertilidad y embriotóxica en virtud de sus propiedades hormonales. La tibolona no fue teratogénica en

[Handwritten marks and signatures at the bottom of the page]

ratones y ratas. Exhibió potencial teratogénico en el conejo a dosis casi abortivas (ver Embarazo y lactancia). La tibolona no es genotóxica bajo condiciones *in vivo*. A pesar de que fue visto un efecto cancerígeno en ciertas cepas de rata (tumores hepáticos) y ratón (tumores de vejiga), la relevancia clínica de esto es incierta.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis es de un comprimido por día. No se requiere ajuste de dosis para ancianos. Los comprimidos deben ingerirse con agua u otra bebida, preferentemente a la misma hora cada día.

Para el inicio y la continuación del tratamiento de síntomas posmenopáusicos, se debe utilizar la dosis efectiva mínima durante el tiempo mínimo (ver Advertencias y Precauciones).

No debe agregarse un progestágeno por separado al tratamiento con **Tocline®**.

Comienzo del tratamiento:

Las mujeres que experimentan una menopausia natural deben iniciar el tratamiento con **Tocline®** por lo menos 12 meses después de su última menstruación natural. En caso de menopausia quirúrgica, el tratamiento con **Tocline®** puede comenzar inmediatamente.

Las mujeres en tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), por ejemplo, para endometriosis, pueden comenzar el tratamiento con **Tocline®** inmediatamente.

Cualquier hemorragia vaginal irregular/no programado, ya sea en tratamiento o no con terapia de reemplazo hormonal, debe ser investigado para excluir malignidad antes de comenzar el tratamiento con **Tocline®** (ver Contraindicaciones)

Cambio desde una preparación combinada de terapia de reemplazo hormonal continua o secuencial:

Si se cambia de un preparado de terapia de reemplazo hormonal secuencial, el tratamiento con **Tocline®** debe iniciarse el día posterior a la finalización del régimen anterior. Si se cambia desde una preparación combinada de terapia de reemplazo hormonal continúa, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Dosis omitidas

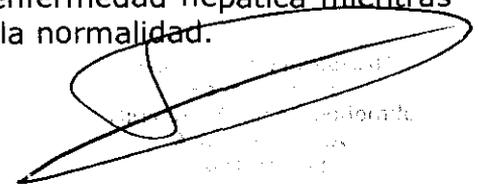
Una dosis omitida debe ingerirse tan pronto se recuerde, a menos que hayan pasado más de 12 horas. En este último caso, la dosis omitida debe saltarse y la próxima dosis debe ingerirse a la hora habitual. La omisión de una dosis puede aumentar la probabilidad de hemorragia vaginal o spotting inesperado.

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo y lactancia.
- Cáncer de mama conocido, pasado o sospecha del mismo- la tibolona aumentó el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en un estudio controlado con placebo.
- Tumores malignos conocidos dependientes de estrógeno o sospecha de los mismos (por ej., cáncer de endometrio).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Tromboembolismo venoso idiopático pasado o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Cualquier antecedente de enfermedad arterial tromboembólica (por ej., angina, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio).
- Enfermedad hepática aguda, o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática no retornen a la normalidad.

6

16



- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Porfiria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la tibolona sólo debe iniciarse para síntomas que afectan adversamente la calidad de vida. En todos los casos, debe realizarse una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios por lo menos una vez al año y debe continuarse con tibolona sólo en la medida en que el beneficio sea superior al riesgo.

Deben evaluarse cuidadosamente los riesgos de stroke, cáncer de mama y, en mujeres con útero intacto, el cáncer de endometrio para cada mujer, a la luz de sus factores de riesgo individuales y teniendo en cuenta la frecuencia y las características tanto de cánceres como de accidente cerebrovascular, en términos de su respuesta al tratamiento, morbilidad y mortalidad.

Examen médico/seguimiento:

Antes de iniciar o reinstaurar la terapia de reemplazo hormonal, se debe confeccionar una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (incluyendo el pélvico y el mamario) debe ser orientado por dichos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias de uso.

Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos, cuya frecuencia y naturaleza se adapten a cada mujer. Se debe informar a las mujeres acerca de qué cambios en la mama deben informar a su médico o enfermera (ver "Cáncer de mama" a continuación). Los estudios complementarios, incluida la mamografía, deben realizarse de acuerdo con las prácticas de screening actualmente aceptadas, modificadas según las necesidades clínicas de la paciente.

Condiciones que requieren supervisión:

Si cualquiera de las siguientes condiciones, está presente, ha ocurrido anteriormente, y/o se ha agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente debe ser supervisada estrechamente. Se debe tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con

Toclina®, en particular:

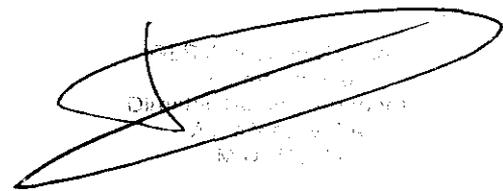
- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
- Antecedentes de, o factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación).
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógeno, por ej. herencia en primer grado para cáncer de mama
- Hipertensión.
- Trastornos hepáticos (por ej., adenoma hepático).
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular.
- Colelitiasis.
- Migraña o dolor de cabeza (severo).
- Lupus eritematoso sistémico.
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación).
- Epilepsia.
- Asma.
- Otoesclerosis

Razones para la interrupción inmediata del tratamiento:

El tratamiento debe ser interrumpido en el caso de descubrirse una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática.
- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición nueva de cefalea de tipo migrañoso.

Cáncer de endometrio



Los datos disponibles de ensayos controlados aleatorizados son conflictivos, sin embargo, estudios observacionales han demostrado consistentemente que las mujeres a quienes se prescribe tibolona en la práctica clínica habitual se encuentran en riesgo mayor de tener cáncer de endometrio diagnosticado (ver Reacciones Adversas). En estos estudios el riesgo se incrementó con el aumento de la duración del uso. La tibolona aumenta el espesor de la pared del endometrio, según lo medido por ecografía transvaginal.

Puede ocurrir hemorragia vaginal o spotting inesperado durante los primeros meses de tratamiento (ver Características Farmacológicas). Las mujeres deben ser advertidas de informar cualquier hemorragia vaginal o spotting inesperado si éste todavía está presente después de 6 meses de tratamiento, si comienza más allá de ese tiempo o si continúa después de haber interrumpido el tratamiento. La mujer debe ser derivada para su investigación ginecológica, la cual es probable que incluya una biopsia endometrial para excluir malignidad del endometrio.

Cáncer de mama

La evidencia con respecto al riesgo de cáncer de mama en asociación con tibolona no es concluyente. El (MWS) Million Women Study ha identificado un aumento significativo en el riesgo de cáncer de mama en asociación con el uso de la dosis de 2,5 mg. Este riesgo se tornó evidente dentro de unos pocos años de uso y aumentó con la duración del tratamiento, retornando a los valores de las condiciones iniciales dentro de unos pocos (un máximo de cinco) años después de interrumpir el tratamiento, ver Reacciones Adversas. Estos resultados no pudieron ser confirmados en un estudio utilizando la Base de Datos de Investigación de Médicos Generales (General Practitioners Research Database).

Tromboembolismo venoso

La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos o con estrógenos-progestágenos está asociada con un riesgo relativo mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. Un ensayo aleatorizado controlado y estudios epidemiológicos hallaron un riesgo 2-3 veces mayor para las usuarias en comparación con las no usuarias. Para las no usuarias se estima que el número de casos de TEV que ocurrirá a lo largo de un período de 5 años es de alrededor de 3 cada 1000 mujeres de 50-59 años de edad y de 8 cada 1000 mujeres de 60-69 años de edad. Se estima que en mujeres sanas que utilizan terapia de reemplazo hormonal durante 5 años, la cantidad de casos adicionales de TEV a lo largo de un periodo de 5 años será entre 2 y 6 (mejor estimación =4) cada 1000 mujeres de 50-59 años de edad y entre 5 y 15 (mejor estimación =9) cada 1000 mujeres de 60-69 años de edad. La aparición de dicho evento es más probable en el primer año de la terapia de reemplazo hormonal que posteriormente.

- Se desconoce si **Tocline®** conlleva el mismo nivel de riesgo.
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen antecedentes personales o familiares, obesidad severa (IMC >30 kg/m²) y lupus eritematoso sistémico (LES). No existe consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en el TEV.
- Las pacientes con antecedentes de TEV o estados trombofílicos conocidos tienen mayor riesgo de TEV. La terapia de reemplazo hormonal puede contribuir a este riesgo. Los antecedentes personales o familiares firmes de tromboembolismo o aborto espontáneo recurrente deben investigarse a fin de excluir una predisposición trombofílica. Hasta que se haya realizado una evaluación exhaustiva de los factores trombofílicos o se haya iniciado tratamiento anticoagulante, el uso de terapia de reemplazo hormonal en estas pacientes debe considerarse contraindicado. Las mujeres que ya se encuentran con tratamiento anticoagulante requieren



SEF...
...
...
...
...

consideración cuidadosa del beneficio-riesgo del uso de la terapia de reemplazo hormonal.

- El riesgo de TEV puede aumentar transitoriamente con la inmovilización prolongada, traumatismos graves o cirugía mayor. Al igual que en todos los pacientes postoperatorios, se debe prestar rigurosa atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV posoperatorio. Donde sea probable que una cirugía electiva sea seguida de inmovilización prolongada, en especial cirugía abdominal o cirugía ortopédica de miembros inferiores, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento de 4 a 6 semanas antes, si es posible. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer tenga movilidad completa.

- Si se desarrolla TEV después de iniciar el tratamiento, el fármaco debe ser discontinuado. Los pacientes deben ser informados de contactar con su médico de inmediato cuando tengan conocimiento de un síntoma tromboembólico potencial (por ejemplo, tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (CAD)

No hay evidencia a partir de ensayos aleatorizados controlados de beneficio cardiovascular con terapia continua combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA). Dos grandes ensayos clínicos (WHI y HERS) mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general. Para otros productos de terapia de reemplazo hormonal sólo existen datos limitados de ensayos aleatorizados controlados que examinan los efectos en la morbilidad o mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, no está claro si estos hallazgos también se extienden a otros productos de terapia de reemplazo hormonal.

Accidente cerebrovascular

La tibolona aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico desde el primer año de tratamiento (ver Reacciones Adversas). El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en condiciones iniciales depende fuertemente de la edad y por eso el efecto de tibolona es mayor a mayor edad.

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo (por lo menos 5-10 años) de productos de terapia de reemplazo hormonal con estrógeno solo en mujeres histerectomizadas estuvo asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Es incierto si el uso a largo plazo de terapia de reemplazo hormonal combinada confiere un riesgo diferente al de los productos con estrógeno solo.

Otras condiciones

- Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

- **Tocline®** no está previsto para uso anticonceptivo.

- El tratamiento con **Tocline®** produce una marcada disminución dependiente de la dosis en los niveles de colesterol HDL (de -16,7% con una dosis de 1,25 mg a -21,8% para la dosis de 2,5 mg después de 2 años). Los niveles de triglicéridos totales y lipoproteína (a) también se redujeron. La disminución en los niveles de colesterol total y C-VLDL no fue dependiente de la dosis. Los niveles de C-LDL no cambiaron. Aún no se conoce la implicancia clínica de estos hallazgos.

- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto las pacientes con disfunción cardíaca o renal deben ser observadas cuidadosamente.

- Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deben ser seguidas estrechamente durante el reemplazo estrogénico o la terapia de reemplazo hormonal, debido a que se han informado casos raros de aumentos importantes de

8

2,



0037

los triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis con la terapia estrogénica en esta condición.

- El tratamiento con **Toclina®** da lugar a un descenso mínimo de los niveles de la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) y T4 total. Los niveles de T3 no se modifican. Tocline reduce el nivel de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), mientras que los niveles de la globulina transportadora de corticoide (CBG) y de cortisol circulante no se ven afectados.
- No hay evidencia concluyente de mejoría de la función cognitiva. Existe cierta evidencia del estudio WHI de un aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que comienzan a utilizar estrógenos conjugados combinado continuo y MPA después de los 65 años de edad. Se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes o a otros productos de terapia de reemplazo hormonal.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Dado que **Toclina®** puede aumentar la actividad fibrinolítica, puede aumentar el efecto de los anticoagulantes. Este efecto ha sido demostrado con warfarina. Debe ejercerse precaución durante el uso simultáneo de **Toclina®** y anticoagulantes, especialmente al iniciar o suspender el tratamiento concurrente de Tocline.

Un estudio in vivo demostró que el tratamiento simultáneo de tibolona a **Toclina®** afecta a la farmacocinética del sustrato del citocromo P450 3A4 midazolam en grado moderado. Sobre esta base, son de esperar interacciones de fármacos con otros sustratos del CYP3A4, sin embargo, la relevancia clínica depende de las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas del sustrato involucrado.

Embarazo y Lactancia

Toclina® está contraindicado durante el embarazo (ver Contraindicaciones). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con **Toclina®**, el tratamiento debe ser retirado inmediatamente. No hay datos clínicos sobre embarazos de riesgo disponibles para tibolona. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver Características Farmacológicas). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Toclina® está contraindicado durante la lactancia (ver Contraindicaciones).

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

No se sabe si Tocline tiene algún efecto sobre la alerta y la concentración.

REACCIONES ADVERSAS

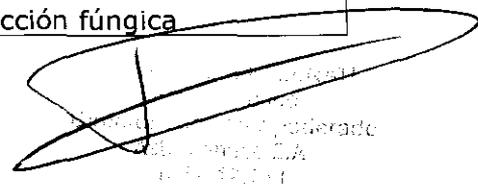
Esta sección describe los efectos adversos que se registraron en 21 estudios controlados con placebo (incluido el estudio LIFT), con 4.079 mujeres que recibieron dosis terapéuticas (1,25 ó 2,5 mg) de tibolona y 3.476 mujeres que recibieron placebo. La duración del tratamiento en estos estudios fue de 2 meses a 4,5 años. La siguiente Tabla muestra las reacciones adversas que ocurrieron estadísticamente con más frecuencia durante el tratamiento con tibolona que con placebo.

Reacciones adversas

Clasificación de sistemas y órganos	Frecuente >1%, <10%	Poco frecuente >0,1%, <1%
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal inferior	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Crecimiento anormal de pelo	Acné
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Flujo vaginal Engrosamiento de la pared	Tensión mamaria Infección fúngica







	del endometrio Hemorragia posmenopáusica Sensibilidad a la presión de la mama Prurito genital Candidiasis vaginal Hemorragia vaginal Dolor pélvico Displasia cervical Secreción vaginal Vulvovaginitis	Micosis vaginal Dolor de pezón
Exámenes complementarios	Aumento de peso Extendido cervical anormal*	

* La mayoría consistió en cambios benignos. La patología de cuello uterino (carcinoma de cuello uterino) no aumentó con tibolona en comparación con el placebo.

En el uso de comercialización, otros efectos adversos observados incluyen: mareos, rash, prurito, dermatosis seborreica, dolor de cabeza, migraña, trastornos visuales (incluyendo visión borrosa), malestar gastrointestinal, depresión, edema, efectos sobre el sistema músculo-esquelético, tales como artralgias o mialgia y cambios en los parámetros de la función hepática.

Cáncer de mama

El MWS informó que, en comparación con las que nunca fueron usuarias, el uso de varios tipos de terapias de reemplazo hormonal combinada de estrógenos y progestágenos se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama (RR = 2,00, IC 95%: 1,88 a 2,12) que el uso de estrógenos solos (RR = 1,30, IC 95%: 1,21 a 1,40) o el uso de 2,5 mg de tibolona (RR = 1,45, IC 95% 1,25-1,68).

El MWS ha estimado a partir de la incidencia media conocida de cáncer de mama en los países desarrollados, que:

- Para mujeres no usuarias de terapia de reemplazo hormonal o tibolona, alrededor de 32 de cada 1000 se espera que tengan cáncer de mama diagnosticado entre las edades de 50 y 64 años.
- Por cada 1000 usuarias actuales o recientes de terapia de reemplazo hormonal, el número de casos *adicionales* durante este periodo serán
 - Para los usuarios de la terapia de reemplazo con estrógeno solo, entre 0 y 3 (mejor estimación = 1,5) para 5 años de uso y entre 3 y 7 (mejor estimación = 5) para 10 años de uso.
 - Para los usuarios de terapia de reemplazo hormonal combinada de *estrógeno-progestágeno*, entre 5 y 7 (mejor estimación = 6) para la 5 años de uso y entre 18 y 20 (mejor estimación = 19) para 10 de años.

Para las mujeres que usan tibolona el número de casos adicionales de cáncer de mama fue comparable con el de uso de estrógeno-solamente.

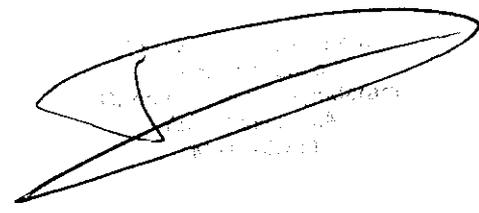
Cáncer de endometrio

El ensayo aleatorizado controlado con placebo que incluyó mujeres que no habían sido estudiadas para anormalidades del endometrio en condiciones iniciales, y por esto reflejan la práctica clínica, identificaron un riesgo más alto de cáncer de endometrio, (estudio LIFT, edad media 68 años). En este estudio, no se diagnosticó ningún caso de cáncer de endometrio en el grupo placebo (n = 1773) después de 2,9 años en comparación con 4 casos de cáncer de endometrio en el grupo de tibolona (n = 1.746). Esto corresponde a un diagnóstico de 0,8 casos adicionales de cáncer de endometrio de cada 1000 mujeres que utilizaron tibolona durante un año en este estudio (ver Advertencias y Precauciones).

Accidente cerebrovascular







- Un estudio aleatorizado controlado de 2,9 años ha estimado un aumento de 2,2 veces en el riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres (edad media 68 años) que utilizaron 1.25 mg de tibolona (28/2249), en comparación con placebo (13/2257). La mayoría (80%) de los accidentes cerebrovasculares fueron isquémicos

- El riesgo basal de accidente cerebrovascular es fuertemente dependientes de la edad. Por lo tanto, la incidencia de referencia durante un período de cinco años se estima en 3 por 1.000 mujeres de 50-59 años y 11 por cada 1000 mujeres de 60-69 años.

Para las mujeres que usan tibolona durante 5 años, el número de casos adicionales se espera que sea alrededor de 4 por 1.000 mujeres de 50-59 años y 13 por 1.000 mujeres de 60-69 años.

Otros efectos adversos se han informado en asociación con el tratamiento con estrógenos-progestágenos:

- Neoplasias benignas y malignas dependientes de estrógenos, por ejemplo, carcinoma de endometrio
- Tromboembolismo venoso, por ejemplo, trombosis venosa profunda en piernas o pélvica y embolismo pulmonar, es más frecuente entre usuarias de terapia de reemplazo hormonal que entre no usuarias. Para información adicional, ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones.
- Infarto de miocardio
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos de la piel y subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Probable demencia (ver Advertencias y Precauciones)

SOBREDOSIS

La toxicidad aguda de la tibolona en animales es muy baja. Por lo tanto, no se espera que ocurran síntomas tóxicos, incluso cuando se toman varios comprimidos al mismo tiempo. En casos de sobredosis aguda, pueden ocurrir náuseas, vómitos y hemorragia vaginal en las mujeres. No se conoce antídoto específico. Se puede dar tratamiento sintomático si es necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 25°C, en su envase original.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

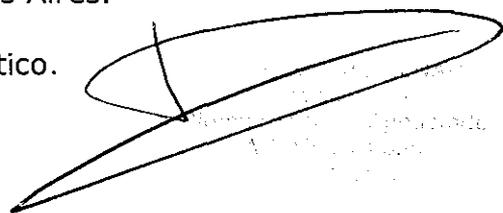
Certificado Nº 51.258

Elaborado en: Teodoro Vilardebó 2839/45/55/65 - C.A.B.A.

AstraZeneca S.A., Argerich 536, Haedo, Pcia. de Buenos Aires.

Tel.: 0800 333 1247

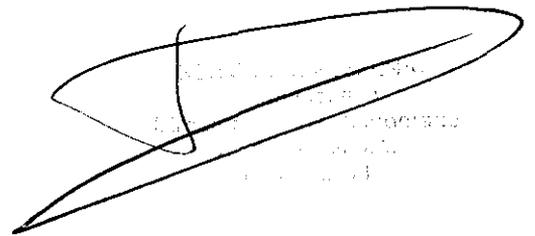
Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati - Farmacéutico.



Fecha de revisión: Julio 2011
Disposición ANMAT N°

Ref.: emc UK:31/09/2009 www.medicines.org.uk/emc/medicine/8552/SPC

8,



Firma: _____
Cargo: _____
Fecha: _____