



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 2365

BUENOS AIRES, 04 ABR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011.497-08-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C. solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospectos para el producto denominado TIBOFEM / TIBOLONA, forma farmacéutica y concentración: Comprimidos 2.5mg, autorizado por el Certificado Nº 38.831.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 225 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

*[Firma manuscrita]*



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2365

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 140 a 184, para la Especialidad Medicinal denominada TIBOFEM / TIBOLONA, forma farmacéutica y concentración: Comprimidos 2.5mg, propiedad de la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.831 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE

Expediente N° 1-0047-0000-011.497-08-0

DISPOSICION N° 2365

m.b.

D. BITO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO**

**TIBOFEM**

**TIBOLONA**

Comprimidos

**Venta Bajo receta**

**Industria Brasileira**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido contiene:

Tibolona..... 2,5 mg

Excipientes:

Almidón de papa..... 10,0 mg

Estearato de magnesio..... 0,5 mg

Palmitato de ascorbilo..... 0,2 mg

Lactosa csp..... 100,0 mg

**INDICACIÓN TERAPÉUTICA**

Tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica resultante de la menopausia quirúrgica o en mujeres posmenopáusicas, después de más de un año de la menopausia natural.

Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas futuras que tienen intolerancia, o contraindicación, a otros medicamentos aprobados para la prevención de la osteoporosis.

En todas las mujeres la decisión de prescribir tibolona debe estar basada en la evaluación del riesgo global de cada paciente. Particularmente después de los 60 años de edad, se debe incluir la consideración de riesgo de accidente cerebrovascular (stroke)

**ACCION TERAPEUTICA**

Progestágeno (según ATC G03DC05)

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Propiedades Farmacodinámicas

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y C.  
DR. HECTOR M. CASADO  
APODERADO

Organon Argentina S.A. S.R.L. y C.  
Un representante autorizado  
Buenos Aires, Argentina

Luego de la administración oral, la tibolona se metaboliza rápidamente en tres compuestos, los cuales contribuyen al perfil farmacodinámico de TIBOFEM. Dos de los metabolitos (3 $\alpha$ -OH-tibolona y 3 $\beta$ -OH-tibolona) tienen actividades estrogénicas, mientras que el tercer metabolito (isómero  $\Delta 4$  de la tibolona) tiene actividades progestagénicas y androgénicas.

TIBOFEM reemplaza la pérdida de la producción de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, y alivia los síntomas menopáusicos.

#### Información de los estudios clínicos realizados con TIBOFEM:

- Alivio de los síntomas de deficiencia estrogénica:

Por lo general, el alivio de los síntomas menopáusicos se logró durante las primeras semanas de tratamiento.

- Efectos sobre el endometrio y los patrones de sangrado:

Se ha informado hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en pacientes tratadas con tibolona.

Se observó amenorrea en el 88,4% de las mujeres durante los meses 10-12 del tratamiento con TIBOFEM 2,5 mg. El 32,6% de las mujeres registró sangrado y/o manchado en sus tarjetas diarias durante los tres primeros meses de tratamiento y el 11,6% durante los meses 10-12 del tratamiento.

- Prevención de la osteoporosis

La deficiencia de estrógenos en la menopausia está asociada a un incremento del recambio óseo y a una disminución de la masa ósea. La protección aparece y es efectiva siempre que el tratamiento sea continuado. Luego de la discontinuación del HRT, la masa ósea se pierde a un rango similar al de una mujer no tratada.

En el estudio LIFT, la tibolona redujo el número de mujeres (edad promedio 68 años) con nuevas fracturas vertebrales en comparación con placebo durante 3 años de tratamiento. (ITT: tibolona – placebo Razón Disponibilidad 0.57; 95% CI [0.42, 0.78]).

Después de 2 años de tratamiento con TIBOFEM (2.5 mg), el incremento en la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar fue  $2.6 \pm 3.8$  %. El porcentaje de mujeres que



mantuvieron o ganaron DMO en la zona lumbar durante el tratamiento fue 76%. Un segundo estudio confirmó los resultados.

TIBOFEM (2.5 mg) también tiene un efecto sobre la DMO en cadera. En un estudio, el incremento después de 2 años fue  $0.7 \pm 3.9 \%$  en el cuello femoral y  $1.7\% \pm 3.0 \%$  en el total de la cadera. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o ganaron DMO en la zona de la cadera durante el tratamiento fue 72.5 %. Un segundo estudio mostró que el incremento después de 2 años fue  $1.3 \pm 5.1 \%$  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 zona de la cadera durante el tratamiento fue 84.7 %.

▪ Efectos sobre la mama:

En los estudios clínicos, la densidad mamográfica no aumenta en las mujeres tratadas con TIBOFEM en comparación con placebo.

### Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración oral, la tibolona se absorbe rápida y casi completamente. Debido a su metabolismo, los niveles plasmáticos de la tibolona son muy bajos. Los niveles plasmáticos del isómero  $\Delta 4$  también son muy bajos. Por lo tanto, algunos de los parámetros farmacocinéticos no pudieron ser determinados. Los niveles plasmáticos pico de los metabolitos  $3\alpha\text{-OH}$  y  $3\beta\text{-OH}$  son más elevados pero no se observa acumulación.

### Parámetros farmacocinéticos de TIBOFEM (2,5 mg)

	Tibolona		Metabolito $3\alpha\text{-OH}$		Metabolito $3\beta\text{-OH}$		Isómero $\Delta 4$	
	DU	DM	DU	DM	D	DM	DU	DM
<b>C</b> <sub>máx</sub> (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
<b>C</b> <sub>promedio</sub>	-	-	-	1,88	-	-	-	-
<b>T</b> <sub>máx</sub> (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
<b>T</b> <sub>1/2</sub> (h)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
<b>C</b> <sub>mín</sub> (ng/ml)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
<b>ABC</b> <sub>0-24</sub> (ng/ml.h)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

DU = dosis únicas; DM = dosis múltiples

ORGANON ARGENTINA S.A.O. y C.  
DR. HECTOR M. CASADO  
APODERADO

Dr. HECTOR M. CASADO  
APODERADO

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

El consumo de alimentos no tiene efectos significativos sobre el grado de absorción.

Se halló que los parámetros farmacocinéticos para la tibolona y sus metabolitos son independientes de la función renal.

### **Datos preclínicos de seguridad**

En estudios realizados en animales, la tibolona tuvo actividades antifertilidad y de toxicidad embrionaria en virtud de sus propiedades hormonales. La tibolona no fue teratogénica en ratones y ratas. Se observó potencial teratogénico en conejos con dosis casi abortivas (ver Embarazo y Lactancia). La tibolona no es genotóxica en condiciones *in vivo*. Si bien se observó un efecto carcinogénico en ciertas razas de rata (tumores hepáticos) y ratón (tumores en la vejiga), la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta.

### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

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

Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas menopáusicos, se deberá utilizar la dosis efectiva mínima durante el período más corto (ver también Advertencias y Precauciones).

No se deberá agregar un progestágeno por separado al tratamiento con TIBOFEM.

### **Comienzo del tratamiento con TIBOFEM**

Las mujeres que experimentan menopausia natural deberán iniciar el tratamiento con TIBOFEM por lo menos 12 meses después de su última menstruación natural. En el caso de menopausia quirúrgica el tratamiento con TIBOFEM puede comenzar inmediatamente.

Cualquier sangrado vaginal irregular/imprevisto, ya sea que reciba o no HRT y para el cual no existe una causa evidente, deberá ser investigado antes de comenzar el tratamiento con TIBOFEM (ver CONTRAINDICACIONES)

### **Cambio de un preparado de HRT combinado continuo**

  
ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y C.  
Dr. HECTOR M. CASADO  
APODERADO

Si se cambia de un preparado de HRT secuencial, el tratamiento con TIBOFEM deberá iniciarse el día posterior a la finalización del régimen anterior. Si se cambia de un preparado de HRT combinado continuo, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

### Dosis omitidas

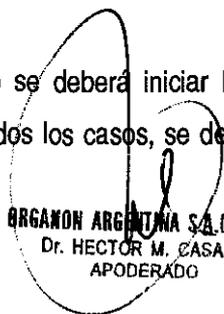
Una dosis omitida debe ingerirse tan pronto se note la omisión, a menos que hayan pasado más de 12 horas. En este último caso, la dosis omitida deberá saltarse y la próxima dosis deberá ingerirse a la hora habitual. La omisión de una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado y manchado inesperado.

### CONTRAINDICACIONES

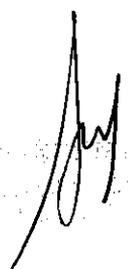
- Embarazo y Lactancia
- Conocimiento, antecedentes o sospecha de cáncer de mama.
- Conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno dependientes (por Ej. cáncer de endometrio).
- Sangrado vaginal de causa indeterminada.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Antecedentes de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) idiópático o presencia de tromboembolismo venoso.
- Tromboembolismo arterial activo o reciente (por Ej., angina, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular (stroke) o ataque isquémico transitorio (AIT)
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras no se normalicen las pruebas de la función hepática.
- Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Porfiria
- Síndrome de Rotor y Dubin - Johnson

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, sólo se deberá iniciar la HRT para síntomas que afecten adversamente la calidad de vida. En todos los casos, se deberá realizar



ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y C.  
Dr. HECTOR M. CASADO  
APODERADO





una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios por lo menos una vez al año y se deberá continuar con la HRT sólo en la medida en que el beneficio sea superior al riesgo.

En mujeres con útero intacto, los riesgos de cáncer de mama y de endometrio (ver a continuación y Efectos Adversos) para cada mujer deberán ser evaluados cuidadosamente, a la luz de sus factores de riesgo individuales y teniendo en cuenta la frecuencia y las características de ambos cánceres, en términos de su respuesta al tratamiento y morbilidad

#### Examen médico/seguimiento

- Antes de iniciar o reinstaurar la HRT, se deberá confeccionar una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (incluyendo pélvico y mamario) deberá 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 adaptarán a cada mujer. Se deberá informar a la paciente acerca de qué cambios en la mama deberá informar a su médico o enfermera (ver 'Cáncer de mama' más adelante). Las pruebas, incluyendo mamografía, deberán realizarse de acuerdo con las prácticas de screening actualmente aceptadas, modificadas según las necesidades clínicas del individuo.

#### Condiciones que requieren supervisión

- Si cualquiera de las siguientes condiciones aparece, ha ocurrido anteriormente, y/o se ha agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente deberá ser supervisada cuidadosamente. Se deberá tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con TIBOFEM, en particular:
  - Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
  - Antecedentes de trastornos tromboembólicos o factores de riesgo para los mismos (ver más adelante)
  - Factores de riesgo para tumores estrógeno-dependientes, por Ej., familiar en primer grado para cáncer de mama
  - Hipertensión
  - Trastornos hepáticos (por Ej., adenoma hepático)
  - Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
  - Colelitiasis

ORGANON ARGENTINA S.A.D.I. y C.  
Dr. HECTOR M. CASADO  
APODERADO

2365



- Migraña o cefalea (severa)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante)
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis

#### Razones para la discontinuación inmediata del tratamiento

El tratamiento deberá discontinuarse en caso de que se descubra una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión sanguínea
- Nueva aparición de cefaleas tipo migraña

#### Cáncer endometrial

▪ La información disponible de estudios controlados randomizados es conflictiva, sin embargo, estudios observacionales han mostrado consistentemente que en mujeres a las que se les ha prescrito tibolona en prácticas clínicas normales tienen un incremento del riesgo de diagnóstico de cáncer endometrial (ver REACCIONES ADVERSAS). En estos estudios el riesgo se incrementa con el aumento de la duración del uso. La tibolona aumenta el espesor de la pared endometrial, medido por ultrasonido transvaginal.

▪ Durante los primeros meses de tratamiento puede ocurrir sangrado inesperado y manchado (ver Propiedades Farmacodinámicas). Se deberá recomendar a las mujeres que informen cualquier sangrado inesperado o manchado si éste aún persiste después de 6 meses de tratamiento, si comienza después de este período, o si continúa después de haber interrumpido el tratamiento. La mujer deberá ser derivada para un estudio ginecológico, el cual probablemente incluya una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

ORGANON ARGENTINA S.A.O.A. y C.  
Dr. HECTOR M. SASADO  
APODERADO

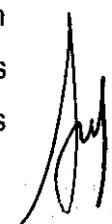
### Cáncer de mama

La evidencia con respecto a la asociación del riesgo de cáncer de mama y tibolona es poco concluyente.

El Estudio del Millón de Mujeres (MWS), ha identificado un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama en asociación con el uso de la dosis de 2.5 mg de tibolona. El riesgo se torna evidente dentro de los pocos años de uso y aumenta con la duración del tratamiento, volviendo a los valores basales en pocos años (como máximo 5) después de interrumpir el tratamiento (Ver REACCIONES ADVERSAS). Estos resultados no podrían ser confirmados en un estudio usando la Base de Datos Médicos de Investigación.

### Tromboembolismo venoso

- La HRT con estrógenos o con estrógenos-progestágenos está asociada con un mayor riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir trombosis de venas profundas o embolismo pulmonar. Un estudio 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 la cantidad de casos de TEV que ocurrirá en 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 las mujeres sanas que utilizan HRT durante 5 años, la cantidad de casos adicionales de TEV en un período de 5 años será de 2 a 6 (mejor estimado =4) cada 1000 mujeres de 50-59 años de edad y de 5 a 15 (mejor estimado =9) cada 1000 mujeres de 60-69 años de edad. La aparición de dicho evento es más probable durante el primer año de la HRT que después del primer año. Se desconoce si TIBOFEM conlleva el mismo nivel de riesgo.
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen antecedentes personales o familiares, obesidad severa (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) 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 HRT puede contribuir a este riesgo. Los antecedentes personales o los antecedentes familiares firmes de tromboembolismo o aborto espontáneo recurrente deberán ser investigados para excluir una predisposición trombofílica. Hasta que se haya realizado una evaluación minuciosa de los factores trombofílicos o se haya iniciado tratamiento anticoagulante, el uso de HRT en estas





pacientes deberá considerarse contraindicado. Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante requieren consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la HRT.

- El riesgo de TEV puede aumentar transitoriamente con la inmovilización prolongada, un traumatismo importante o cirugía mayor. Como en todos los pacientes postoperatorios, se deberá prestar rigurosa atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV luego de una cirugía. Cuando la inmovilización prolongada es probable después de una cirugía electiva, en especial cirugía abdominal o cirugía ortopédica de los miembros inferiores, se deberá considerar suspender temporalmente la HRT cuatro a seis semanas antes, si es posible. No se deberá reiniciar el tratamiento hasta que la mujer vuelva a movilizarse por completo.
- Si se desarrolla TEV después de iniciado el tratamiento, se deberá discontinuar inmediatamente el fármaco. Se deberá indicar a las pacientes que se comuniquen inmediatamente con sus médicos si perciben un posible síntoma tromboembólico (por Ej., edematización dolorosa de una pierna, dolor torácico repentino, disnea).

#### Arteriopatía coronaria (AC)

- En los estudios aleatorizados controlados no se ha demostrado beneficio cardiovascular con el uso de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA) combinados continuos. Dos estudios clínicos amplios (WHI y HERS, es decir Estudio de Corazón y Reemplazo de Estrógeno/progestina) demostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular durante el primer año de uso y ningún beneficio general. Para otros productos de HRT sólo existen datos limitados de estudios aleatorizados controlados que evaluaron los efectos sobre la morbilidad o la mortalidad por causas cardiovasculares. Por lo tanto, es incierto si estos hallazgos también son extensivos a otros productos de HRT.

#### Stroke (accidente cerebro vascular)

La tibolona incrementa el riesgo de accidentes cerebro vasculares isquémicos desde el primer año de tratamiento (ver REACCIONES ADVERSAS). El riesgo basal de stroke es fuertemente dependiente de la edad y por esto, el efecto de la tibolona es más importante en pacientes mayores.

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. Y C.  
DR. HECTOR M. CASADO  
APODERADO



### Cáncer de ovario

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

### Otras condiciones

- Pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.
- TIBOFEM no debe ser utilizado como anticonceptivo.
- El tratamiento con TIBOFEM resulta en un marcado descenso dosis dependiente del colesterol HDL (desde -16.7% con una dosis de 1.25 mg a -21.8% para dosis de 2.5 mg después de 2 años). Los niveles de triglicéridos y lipoproteína (a) también se redujeron. El descenso en los niveles de colesterol total y VLDL-C no fue dosis dependiente. Los niveles de LDL-C no cambiaron. La implicancia clínica de estos hallazgos no es aún conocida.
- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto las pacientes con disfunción cardíaca o renal deberán ser observadas cuidadosamente.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deberán ser seguidas cuidadosamente durante el reemplazo estrogénico o la HRT, debido a que con la terapia estrogénica en esta condición se han informado casos raros de aumentos importantes de los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis.
- El tratamiento con TIBOFEM produce un descenso mínimo de los niveles de la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) y T4 total. Los niveles de T3 no se modifican. TIBOFEM 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.

ORGANON ARGENTINA S.A.D.I. y C.  
Dr. HECTOR M. CASADO  
APODERADO



- No se ha demostrado concluyentemente 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 EEC y MPA combinados continuos después de los 65 años de edad. Se desconoce si los hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes o a otros productos de HRT.

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIA**

Se desconoce que TIBOFEM tenga efectos sobre el estado de alerta y la concentración.

### **INTERACCIONES**

Debido a que TIBOFEM puede aumentar la actividad fibrinolítica de la sangre, puede intensificar el efecto de los anticoagulantes, el cual fue demostrado con la administración de warfarina. Por lo tanto, deberá controlarse el uso simultáneo de TIBOFEM y warfarina, en especial cuando se inicia o discontinúa el tratamiento concomitante con TIBOFEM, y la dosis de warfarina deberá ajustarse de manera apropiada.

Los estudios *in vitro* revelaron que la interacción de la tibolona con las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> sólo es mínima. Por lo tanto, no es probable que TIBOFEM desempeñe un papel inhibitorio relevante sobre las enzimas del citocromo P<sub>450</sub>, ni que otras drogas conocidas por interactuar con las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> influyan sobre TIBOFEM. Un estudio *in vivo* demostró que el uso simultáneo con tibolona afecta en grado moderado la farmacocinética del sustrato para la 3A4 del citocromo P<sub>450</sub>, midazolam. Sobre esta base, se podrían esperar interacciones farmacológicas con otros sustratos de la CYP3A4, aunque la relevancia clínica depende de las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas del sustrato involucrado.

### **EMBARAZO y LACTANCIA**

TIBOFEM está contraindicado durante el embarazo (ver Contraindicaciones). Si durante el uso de TIBOFEM se produce un embarazo, el tratamiento deberá ser interrumpido inmediatamente. No existen datos clínicos disponibles sobre exposición durante el embarazo para TIBOFEM. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva (Ver Datos Preclínicos de Seguridad). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

TIBOFEM está contraindicado durante la lactancia. (Ver Contraindicaciones)

ORGANON ARGENTINA S.A.(O.I. y C.)  
Dr. HECTOR M. CASADO  
APODERADO



## REACCIONES ADVERSAS

Este punto describe los efectos no deseados que se registraron en 21 estudios controlados con placebo en 4079 mujeres que recibieron dosis terapéuticas (1.25 ó 2.5 mg) de tibolona y 3476 mujeres que recibieron placebo. La duración del tratamiento en estos estudios osciló entre 2 meses a 4.5 años. La Tabla 1 muestra los efectos no deseados que ocurrieron con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico durante el tratamiento con tibolona que con placebo.

Tabla 1. Efectos no deseados de TIBOFEM

Clase sistema-órgano	Comunes >1%, <10%	Poco comunes >0,1%, <1%
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Crecimiento del pelo anormal	Acné
Trastornos reproductivos y mamarios	Hemorragia vaginal	Molestia mamaria
	Candidiasis vaginal	Infección fúngica
	Dolor pélvico	Micosis vaginal
	Prurito genital	Dolor en el pezón
	Secreción genital	
	Bulbo vaginitis	
	Secreción vaginal	
	Engrosamiento de la pared endometrial	
	Hemorragia posmenopáusica	
	Sensibilidad mamaria	
	Displasia cervical	
Investigaciones	Aumento del peso	
	Frotis cervical anormal*	

\*La mayoría consiste en cambios benignos. La patología cervical (carcinoma cervical) no se incrementa con la tibolona respecto a placebo.

En el uso en el mercado se observaron estos efectos no deseados así como también otros efectos no deseados como mareos, erupción, prurito, dermatosis seborreica, cefalea, migraña, trastornos de la visión (incluyendo visión borrosa), malestar gastrointestinal, depresión, edema, efectos sobre el sistema musculoesquelético como artralgia o mialgia y cambios en los parámetros de la función hepática. Sin embargo, en los ensayos clínicos, no se observó que

ORGANON ARGENTINA S.A.O.I. y C.  
Dr. HECTOR M. CASADO  
APODERADO



estos últimos efectos ocurrieran con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico durante el tratamiento con tibolona que durante la administración de placebo.

### Cáncer de mama

Para HRT combinada con estrógeno-progestágeno, varios estudios epidemiológicos han informado un riesgo general de cáncer de mama superior al de los estrógenos solos.

El MWS informó que, en comparación con quienes nunca utilizaron HRT, el uso de diferentes tipos de HRT con estrógeno-progestágeno combinados estaba asociado con riesgo de cáncer de mama (RR = 2,00, IC del 95%: 1,88 - 2,12) superior al del uso de estrógenos solos (RR = 1,30, IC del 95%: 1,21 - 1,40) o al uso de tibolona (RR= 1,45; IC del 95%: 1,25 -1,68).

De la incidencia promedio conocida de cáncer de mama en los países desarrollados, el MWS estimó que:

- Para las mujeres que no utilizan HRT, se espera que alrededor de 32 cada 1000 tengan un diagnóstico de cáncer de mama entre los 50 y los 64 años de edad.
- Cada 1000 usuarias actuales o recientes de HRT, la cantidad de casos *adicionales* durante el período correspondiente será:
  - Para usuarias de terapia de reemplazo con *estrógeno solo*, entre 0 y 3 (mejor estimado = 1,5) para 5 años de uso entre 3 y 7 (mejor estimado = 5) para 10 años de uso.
  - Para usuarias de HRT con *estrógeno-progestágeno* combinados, entre 5 y 7 (mejor estimado = 6) para 5 años de uso entre 18 y 20 (mejor estimado = 19) para 10 años de uso.

En mujeres que usan tibolona el número de casos adicionales de cáncer de mama fue comparable con la de uso de estrógenos solos.

### Cáncer de endometrio

En un estudio randomizado controlado por placebo que incluyó mujeres que no habían sido examinadas para detectar anomalías endometriales basales, y por lo tanto reflejaron práctica clínica, se identificó el mayor riesgo de cáncer endometrial, (estudio LIFT, edad promedio 68 años). En este estudio, no se diagnosticaron casos de cáncer en el grupo placebo (n:1.773) después de 2.9 años comparado con 4 casos de cáncer endometrial en el grupo de tibolona (n:1.746). Esto corresponde a un diagnóstico de 0.8 casos adicionales de cáncer

23  
endometrial en 1000 mujeres que usan tibolona por un año en dicho estudio (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).



### Stroke (accidente cerebro vascular)

Un estudio controlado randomizado de 2.9 años ha estimado un incremento de 2.2 veces en el riesgo de stroke en mujeres (edad promedio 68 años) que usan 1.25 mg de tibolona (28/2249) comparado con placebo (13/2257). La mayoría (80%) de los strokes fueron isquémicos.

El riesgo basal de stroke es fuertemente dependiente de la edad. Así, la incidencia de referencia durante un período de 5 años se estima en 3 por 1000 mujeres entre 50-59 años y 11 por 1000 mujeres entre 60-69 años.

En mujeres que usan tibolona por 5 años, el número de casos adicionales que se esperaría tener sería aproximadamente de 4 por 1000 usuarias entre 50-59 años de edad y 13 por 1000 usuarias entre 60-69 años.

Se han informado otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento con estrógeno-progestágeno:

- Neoplasias estrógeno-dependientes malignas y benignas. Por Ej.: cáncer de endometrio
- El tromboembolismo venoso, es decir trombosis venosa profunda en extremidades inferiores o pelvis y embolismo pulmonar, es más frecuente en las usuarias de HRT que en las no usuarias. Para más información, ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones.
- Infarto de miocardio
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos cutáneos y subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Demencia probable (ver Advertencias)

### SOBREDOSIS

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado y purgante

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. Y C.  
Dr. HECTOR M. CASADO  
APODERADO

2365



salino. No hay un antídoto específico conocido. Tratamiento sintomático puede ser suministrado en caso de ser necesario.

**"Ante esta eventualidad, concurrir al Hospital o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 011-4962-6666**

**Hospital A. Posadas: 011-4658-7777"**

**CONSERVACIÓN**

Conservar al abrigo de la luz en lugar seco a temperaturas entre 2-25° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**PRESENTACIÓN**

Envases con 1, 10, 28, 30, 90 y 1000 comprimidos. (Este último para Uso exclusivo de Hospitales)

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente

Certificado Nro. 38.831

Elaborado en Rua Joao Alfredo 353, San Pablo, BRASIL.

Alternativamente elaborado en Organon Mexicana S.A. de C.V. Calzada Camarones N° 134 y 138- Colonia San Salvador- Xochimanca- DF México

Importado y Comercializado por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y

C. Ezpeleta 1277 (1640) Martínez, Pcia de Bs As. Director Técnico:

Dr. Ángel Mauro Sacramone, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:...../...../.....

RA 1850 OS S 10 (10.0)

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.  
Dr. HECTOR M. CASADO  
APODERADO