

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Boltin 2,5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene: 2,5 mg de tibolona.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 86,7 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son blancos, redondos y planos con bordes biselados, diámetro de 6 mm, codificados “MK” sobre “2” en una cara y “Organon*” en el reverso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas (más de 1 año), como sofocos, sudoración y alteraciones de la libido o del estado de ánimo.

Para todas las mujeres, la decisión de prescribir Boltin deberá fundamentarse en la evaluación de los riesgos generales de la paciente y en particular para las mujeres mayores de 60 años, se considerará el riesgo de accidente vascular cerebral (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis es un comprimido al día. Los comprimidos deben tomarse con un poco de agua u otra bebida, preferiblemente a la misma hora del día.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

No debe añadirse un progestágeno al tratamiento con Boltin.

Forma de administración

Inicio del tratamiento con Boltin

Las pacientes con menopausia natural deberán iniciar el tratamiento con Boltin transcurridos al menos 12 meses después de su último sangrado vaginal. Si el tratamiento con Boltin se inicia antes, aumentan las probabilidades de sangrado vaginal irregular o manchado. Las pacientes con menopausia artificial (es decir quirúrgica o farmacológicamente inducida), pueden iniciar el tratamiento con Boltin inmediatamente.

Antes de iniciar el tratamiento con Boltin se investigará cualquier sangrado vaginal anormal o imprevisto con o sin THS, para excluir un trastorno de malignidad (ver sección 4.3).

Cambio a partir de otro preparado de Terapia Hormonal de Sustitución (THS)

Si se cambia a partir de una preparación de THS de tipo secuencial, el tratamiento con Boltin deberá iniciarse inmediatamente después de que finalice el sangrado por privación. Si se cambia a partir de un preparado de THS combinada en régimen continuo, el tratamiento puede iniciarse en cualquier momento.

Irregularidades en el cumplimiento del tratamiento

En caso de olvido de una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como se recuerde a menos que hayan pasado más de 12 horas de la hora habitual. En este último caso, debe omitirse la dosis olvidada y tomar la dosis siguiente a la hora normal.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia.
- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo. En un ensayo clínico controlado con placebo se ha observado que Boltin incrementa el riesgo de recurrencia de cáncer de mama.
- Tumores estrógeno-dependientes malignos o sospecha de los mismos, como cáncer de endometrio.
- Sangrado vaginal sin diagnosticar.
- Hiperplasia de endometrio no tratada
- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar), o antecedentes de estas situaciones.
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej., deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S o antitrombina, ver sección 4.4).
- Cualquier antecedente de enfermedad tromboembólica arterial (p.ej. angina, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o ataque isquémico transitorio)
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas.
- Porfiria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con Boltin debe iniciarse únicamente en el caso de que los síntomas climatéricos afecten negativamente la calidad de vida de la mujer. Deberá realizarse una evaluación detallada de los beneficios y riesgos a todas las mujeres a lo largo del tratamiento y al menos anualmente y el tratamiento con tibolona se mantendrá únicamente en aquellos casos en los que los beneficios superan los riesgos. Debe evaluarse cuidadosamente el riesgo de accidente vascular cerebral, cáncer de mama y en mujeres con útero intacto, cáncer de endometrio (ver más adelante y sección 4.8) en cada mujer según sus factores de riesgo individuales y teniendo en cuenta la frecuencia y características de ambos cánceres y el accidente vascular cerebral en cuanto a su respuesta al tratamiento, morbilidad y mortalidad.

Existen pocos datos sobre los riesgos asociados a la THS o a tibolona en el tratamiento de la menopausia prematura. Debido a que el nivel de riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes es bajo, la relación beneficio-riesgo en estas mujeres puede ser más favorable que en las mujeres más mayores.

Reconocimiento y control médico

Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento con TSH o tibolona, debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debe tener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de uso.

Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera. Las exploraciones, incluyendo estudios de imagen apropiados, como la mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. A lo largo de todo el tratamiento debe realizarse una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios.

Condiciones que requieren supervisión

Si aparece cualquiera de estas condiciones, han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. Tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Boltin, particularmente:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, p.ej. cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión arterial
- Trastornos hepáticos (p. ej. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Razones para la suspensión inmediata del tratamiento

Deberá suspenderse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación y en cualquiera de las siguientes situaciones:

- ictericia o deterioro de la función hepática
- aumento significativo de la presión arterial
- nuevo inicio de cefalea de tipo migrañoso,

Hiperplasia y carcinoma de endometrio

Los datos disponibles de ensayos clínicos controlados son contradictorios, sin embargo estudios observacionales han mostrado sistemáticamente que las mujeres a las que se receta Boltin en la práctica clínica habitual presentan un riesgo mayor de diagnóstico de cáncer de endometrio (ver también sección 4.8). En estos estudios, el riesgo aumentó con la duración del tratamiento. Tibolona aumenta el grosor de la pared endometrial en las mediciones con ecografía transvaginal.

Durante los primeros meses de tratamiento suelen producirse hemorragias y sangrados irregulares (ver sección 5.1). Debe aconsejarse a las mujeres que informen si estas hemorragias continúan después de 6 meses de tratamiento, si empiezan en ese momento o si persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido. Debe realizarse a la mujer un examen ginecológico realizando incluso una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

Cáncer de mama

Un metaanálisis de estudios epidemiológicos, que incluían el estudio *Million Women Study* (MWS), mostró un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de la dosis de 2,5 mg. Este

riesgo se puso de manifiesto en 3 años de uso y aumentó con la duración del uso, ver sección 4.8. Tras suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a la normalidad depende de la duración del uso previo de THS. Cuando se haya tomado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir 10 años o más.

No se dispone de datos de persistencia del riesgo después de la suspensión de tibolona, pero no puede descartarse un patrón similar.

El tratamiento con THS, especialmente la terapia combinada de estrógenos y progestágenos, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama.

Tromboembolismo venoso

La terapia hormonal de sustitución se asocia a un riesgo 1,3-3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS (ver sección 4.8).

En un estudio epidemiológico en el que se utilizó una base de datos del Reino Unido, el riesgo de TEV asociado a tibolona fue menor que el riesgo asociado a la THS convencional, pero en ese momento solo un pequeño porcentaje de mujeres eran usuarias de tibolona y no se puede excluir que el riesgo en estas mujeres sea algo mayor que en las que no utilizan tibolona.

Las pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen más riesgo de TEV y la THS o la tibolona puede aumentar este riesgo. Por consiguiente, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3). Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV son el uso de estrógenos, la edad avanzada, una intervención de cirugía mayor, la inmovilización prolongada, la obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), el embarazo y el periodo posparto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe un consenso sobre la posible influencia de las venas varicosas en el TEV. Tras una intervención quirúrgica, y al igual que a todas las pacientes en el postoperatorio, se prestará especial atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV. Se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con THS o con tibolona de 4 a 6 semanas antes de una intervención quirúrgica tras las que se prevea una inmovilización prolongada. El tratamiento no debe reinstaurarse hasta que la mujer tenga de nuevo movilidad completa.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado que haya tenido trombosis a una edad temprana, se les puede ofrecer hacerles una prueba de detección después de explicarles detalladamente sus limitaciones (las pruebas de detección solo detectan un porcentaje de los defectos trombofílicos). Si se detecta un defecto trombofílico relacionado con casos de trombosis en familiares o si el defecto es 'grave' (por ejemplo, deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína S, de proteína C o una combinación de defectos), está contraindicada la THS o la tibolona.

Hay que hacer un análisis detallado de la relación beneficio-riesgo del uso de THS o de tibolona en las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Las mujeres deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad cardiovascular

No deberá utilizarse Boltin ni otros preparados de Terapia Hormonal de Sustitución para prevenir enfermedades cardiovasculares.

A partir de ensayos clínicos controlados randomizados no se dispone de evidencia de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin enfermedad vascular que reciben THS combinada con estrógenos

y progestágenos o sólo con estrógenos. En un estudio epidemiológico en el que se usó la GPRD no se observaron signos de protección frente al infarto de miocardio en mujeres posmenopáusicas que recibían tibolona.

Accidente vascular cerebral isquémico

Tibolona aumenta el riesgo de accidente vascular cerebral isquémico desde el primer año de tratamiento (ver sección 4.8). El riesgo basal de accidente vascular cerebral está claramente relacionado con la edad y por tanto el efecto de tibolona es mayor en edades avanzadas.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama.

Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Algunos otros estudios, incluyendo el ensayo Women's Health Initiative (WHI), sugieren que el uso de THS combinadas puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8).

El *Million Women Study* mostró que el riesgo relativo de cáncer de ovario con el uso de tibolona era similar al riesgo asociado al uso de otros tipos de THS.

Otras condiciones

- Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Boltin no está indicado para uso como anticonceptivo.
- El tratamiento con Boltin produce una clara disminución dependiente de la dosis en los niveles de HDL-colesterol (de -16,7% con la dosis de 1,25 mg a -21,8% para la dosis de 2,5 mg después de 2 años). También se redujeron los niveles de triglicéridos totales y lipoproteína (a). La disminución de los niveles de colesterol total y el VLDL-colesterol no fue dependiente de la dosis. No variaron los niveles de LDL-colesterol. Todavía no se conocen las implicaciones clínicas de estos resultados.
- Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento con THS, dado que se han descrito raramente elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis.
- El tratamiento con Boltin produce pequeños descensos de la globulina tiroidea (TBG) y T4 total. Los niveles de T3 no se modifican. Tibolona disminuye los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), mientras que los niveles de globulina transportadora de corticoides (CBG) y el cortisol circulante no se ven afectados.
- El uso de la THS no mejora la función cognitiva. Hay indicios de un aumento del riesgo probable de demencia en mujeres que empiezan a utilizar de forma continua la THS combinada o la THS sólo con estrógenos después de los 65 años

Información importante sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tibolona puede potenciar el efecto de warfarina, por lo que deben tomarse precauciones si se asocia tibolona con anticoagulantes, especialmente al iniciar o suspender el tratamiento simultáneo con tibolona. Se desconoce el efecto de tibolona sobre la acción de otros anticoagulantes. Si es necesario, hay que ajustar la dosis de warfarina.

La información sobre las interacciones farmacocinéticas con tibolona es limitada. Aunque estudios *in vitro* revelaron mínimas interacciones de tibolona con las enzimas del citocromo P450, un estudio *in vivo* mostró que el tratamiento simultáneo con tibolona afecta moderadamente la farmacocinética del midazolam, que es un sustrato del citocromo P450 3A4. Por tanto, no pueden descartarse interacciones con otros sustratos del CYP3A4.

No debe administrarse tibolona junto con otros preparados de THS.

Los compuestos que inducen el CYP3A4, como los barbitúricos, la carbamazepina, las hidantoínas y la rifampicina, pueden potenciar el metabolismo de tibolona y por tanto influir en su efecto terapéutico.

Los preparados a base de plantas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y los progestágenos a través del CYP3A4. A nivel clínico, un mayor metabolismo de los estrógenos y los progestágenos puede reducir su efecto y provocar cambios en el perfil de sangrado uterino.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Boltin está contraindicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Boltin, éste debe interrumpirse inmediatamente.

Boltin carece de datos clínicos de exposición durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial para el ser humano se desconoce.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a estrógenos no mostraron efectos teratógenos o fetotóxicos.

Lactancia

Boltin está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conoce que Boltin tenga ningún efecto en el estado de alerta y la capacidad de concentración.

4.8. Reacciones adversas

Esta sección describe las reacciones adversas que han sido recogidas en 21 estudios controlados con placebo (estudio LIFT incluido), con 4079 mujeres que recibieron dosis terapéuticas de Boltin (1,25 mg ó 2,5 mg) y 3476 mujeres que recibieron placebo. La duración del tratamiento en estos estudios osciló entre 2 meses y 4,5 años. Las siguientes reacciones adversas aparecieron más frecuentemente de forma estadísticamente significativa durante el tratamiento con Boltin que con placebo.

Tabla 1 Reacciones adversas de Boltin

Sistema orgánico	Frecuentes (>1%,<10%)	Poco frecuentes (>0.1%,<1%)	Raras (>0,01%,<0,1%)
------------------	-----------------------	-----------------------------	----------------------

Sistema orgánico	Frecuentes (>1%,<10%)	Poco frecuentes (>0.1%,<1%)	Raras (>0,01%,<0,1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Edema**	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal bajo	Malestar gastrointestinal**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Crecimiento anormal del pelo	Acné	Prurito**
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Flujo vaginal Engrosamiento de la pared endometrial Hemorragia postmenopáusica Dolor mamario a la palpación Prurito genital Candidiasis vaginal Hemorragia vaginal Dolor pélvico Displasia de cérvix Secreción genital Vulvovaginitis	Tensión mamaria Infección por hongos Micosis vaginal Dolor de pezón	
Exploraciones complementarias	Aumento de peso Frotis cervical anormal*		

*Mayoritariamente cambios benignos. La patología cervical (carcinoma de cérvix) no aumentó con Boltin en comparación con placebo

**Reacciones adversas identificadas en farmacovigilancia. Frecuencia asignada y estimada de acuerdo con los ensayos clínicos relevantes.

En la práctica clínica habitual, otras reacciones adversas que también se han observado son:

Mareos, erupción cutánea, dermatosis seborreica, cefalea, migraña, trastornos visuales (como visión borrosa), depresión, efectos en el sistema musculoesquelético como artralgia o mialgia y cambios en los parámetros de la función hepática.

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha notificado que el riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado es hasta dos veces mayor en mujeres que han recibido tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos durante más de 5 años.
- El aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con estrógenos sólo y tibolona es inferior al observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.
- El nivel del riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4).
- Se presentan los resultados del mayor estudio epidemiológico realizado (MWS).

Tabla 2 Million Women Study – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Casos adicionales por 1.000 mujeres que nunca han usado THS durante un periodo de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95% [#]	Casos adicionales por 1.000 mujeres que usan THS durante un periodo de 5 años (IC 95%)

THS sólo con estrógenos			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Combinación de estrógenos y progestágenos			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolona			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
#Cociente de riesgo total. El cociente de riesgo no es constante, pero aumenta a medida que aumenta la duración del uso.			

Riesgo de cáncer de endometrio

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 mujeres con útero intacto que no utilizan THS ni tibolona.

En el estudio clínico controlado con placebo que incluía mujeres para las que no se realizó un control de anomalías endometriales al inicio del tratamiento-situación que refleja la práctica clínica- se identificó un incremento del riesgo de cáncer de endometrio (estudio LIFT, edad promedio 68 años). En este estudio no se diagnosticaron casos de cáncer de endometrio en el grupo placebo (n= 1773) tras 2,9 años de tratamiento, en comparación con 4 casos de cáncer de endometrio en el grupo de Boltin (n=1746). En este estudio, corresponde al diagnóstico de 0,8 casos adicionales de cáncer de endometrio por 1000 mujeres usuarias de Boltin en 1 año (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente vascular cerebral isquémico

El riesgo relativo de accidente vascular cerebral isquémico no depende de la edad ni de la duración del uso, pero como el nivel de riesgo basal depende mucho de la edad, el riesgo total de accidente vascular cerebral isquémico en mujeres que utilizan la THS o tibolona aumenta con la edad, ver sección 4.4.

Un estudio controlado y aleatorizado de 2,9 años de duración estima un riesgo 2,2 veces mayor de accidente vascular cerebral en mujeres (edad promedio 68 años) que tomaron una dosis de 1,25 mg de Boltin (28/2249) en comparación con el grupo placebo (13/2257). La mayoría (80%) de los accidentes vasculares cerebrales fueron isquémicos.

El riesgo basal de accidente vascular cerebral está claramente relacionado con la edad. Por tanto, se estima que la incidencia basal en un periodo de 5 años es de 3 por 1000 mujeres de edad comprendida entre 50 y 59 años y 11 por 1000 mujeres de edad comprendida entre 60 y 69 años. En mujeres usuarias de Boltin durante 5 años, podría esperarse un número aproximado de 4 casos adicionales por 1000 mujeres de edad comprendida entre 50 y 59 años y de 13 por 1000 mujeres de edad comprendida entre 60 y 69 años.

Otras reacciones adversas

Se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con estrógenos y con estrógenos-progestágenos.

- el uso prolongado de la THS sólo con estrógenos y THS combinada con estrógenos y progestágenos se ha asociado a un ligero aumento del riesgo de cáncer de ovario. En el estudio *Million Women Study*, el tratamiento con THS durante 5 años dio lugar a 1 caso adicional por cada 2.500 mujeres. Este estudio demostró que el riesgo relativo de cáncer de ovario con tibolona fue parecido al riesgo con otros tipos de THS.
- la THS se asocia a un riesgo 1,3-3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), p.ej. trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de un evento de este tipo es más probable durante el primer año de tratamiento con THS (ver sección 4.4).

A continuación se presentan los resultados de los estudios WHI:

Tabla 3 Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por 1.000 mujeres usuarias de THS
Tratamiento sólo con estrógenos*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (3-10)
Tratamiento oral combinado con estrógenos y progestágenos			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Estudio en mujeres histerectomizadas

el riesgo de arteriopatía coronaria es ligeramente mayor en mujeres que reciben THS combinada con estrógenos y progestágenos de más de 60 años (ver sección 4.4). No hay indicios que indiquen que el riesgo de infarto de miocardio con tibolona sea diferente al riesgo con otros tipos de THS.

- alteración de la vesícula biliar
- alteraciones subcutáneas y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- demencia probable en mujeres de más de 65 años (ver sección 4.4)

Cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó un mayor riesgo de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca han sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años que llevan 5 años en tratamiento con THS, se produjo 1 caso adicional por 2.000 pacientes. En mujeres de edades comprendidas entre 50 a 54 años tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un periodo de 5 años.

En el *Million Women Study*, el tratamiento con tibolona durante 5 años mostró 1 caso adicional por cada 2.500 pacientes (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La toxicidad aguda de tibolona en animales es muy baja. Por tanto, no es de esperar que se produzcan síntomas tóxicos, incluso cuando se toman de una vez varios comprimidos. En casos de sobredosis aguda se pueden producir náuseas, vómitos y sangrado vaginal en mujeres. No se conoce antídoto específico. Puede administrarse tratamiento sintomático en caso necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos. Otros estrógenos, código ATC: G03CX01.

Tras la administración oral, tibolona se metaboliza rápidamente en tres componentes, que contribuyen los tres al perfil farmacodinámico de Boltin. Dos de los metabolitos (3α -OH-tibolona y 3β -OH-tibolona) tienen actividad estrogénica, mientras que el tercer metabolito (isómero $\Delta 4$ de tibolona) tiene actividades progestagénicas y androgénicas. Boltin sustituye la pérdida de producción de estrógeno en las mujeres postmenopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia.

Información de ensayos clínicos de Boltin:

- Alivio de los síntomas de la deficiencia de estrógenos
 - El alivio de los síntomas de la menopausia se produce en general durante las primeras semanas de tratamiento.
- Efectos sobre el endometrio y el patrón de sangrado
 - Se han notificado casos de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en pacientes tratadas con Boltin (ver secciones 4.4 y 4.8).
 - Se observó amenorrea en el 88% de las mujeres que tomaron Boltin 2,5 mg, tras 12 meses de tratamiento. Apareció sangrado y/o manchado en un 32,6% de las mujeres en los tres primeros meses de tratamiento, y en el 11,6% de las mujeres tras 11-12 meses de uso.
- Prevención de la osteoporosis
 - La deficiencia de estrógenos en la menopausia está relacionada con un aumento del recambio óseo y disminución de la masa ósea. La protección de la THS parece ser eficaz mientras continúa el tratamiento. Cuando se suspende, la masa ósea disminuye a velocidad similar que en las mujeres no tratadas.
 - En el estudio LIFT, Boltin redujo el número de mujeres (edad promedio 68 años) con nuevas fracturas vertebrales en comparación con placebo durante los 3 años de tratamiento. (ITT: odds ratio Boltin vs. placebo 0,57; IC 95% [0,42, 0,78]).
 - Después de 2 años de tratamiento con Boltin (2,5 mg), el aumento de la Densidad Mineral Ósea (DMO) en la zona lumbar de la columna vertebral fue $2,6 \pm 3,8$ %. El porcentaje de mujeres cuya DMO en la zona lumbar se mantuvo o aumentó durante el tratamiento fue 76%. Un segundo estudio confirmó estos resultados.
 - Boltin (2,5 mg) también presentó efectos sobre la DMO de la cadera. En un estudio, el aumento a los 2 años fue $0,7 \pm 3,9$ % en el cuello del fémur y $1,7 \pm 3,0$ % en la cadera (total). El porcentaje de mujeres cuya DMO en la zona de la cadera se mantuvo o aumentó durante el tratamiento fue 72,5%. Un segundo estudio mostró que el aumento a los 2 años fue de $1,3 \pm 5,1$ % en el cuello del fémur y de $2,9 \pm 3,4$ % en la cadera (total). El porcentaje de mujeres cuya DMO en la zona de la cadera se mantuvo o aumentó durante el tratamiento fue 84,7%.
- Efectos sobre el tejido mamario
 - En los estudios clínicos, la densidad mamográfica no aumenta en las mujeres tratadas con tibolona en comparación con placebo.

5.2. 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 del isómero $\Delta 4$ de tibolona también son muy reducidos y en consecuencia, no fue posible determinar algunos parámetros farmacocinéticos. Los niveles plasmáticos máximos de los metabolitos 3α -OH y 3β -OH son más elevados, pero no se produce acumulación.

Tabla 4 Parámetros farmacocinéticos de Boltin (2,5 mg)

Tibolona	metabolito 3α -OH	metabolito	Isómero $\Delta 4$
----------	--------------------------	------------	--------------------

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

DU = dosis única; MD = dosis múltiple

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

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

Los parámetros farmacocinéticos de tibolona y sus metabolitos fueron independientes de la función renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios con animales, tibolona presentó actividades anti-fertilidad y embriotóxicas, en virtud de sus propiedades hormonales. Tibolona no fue teratogénica en ratones ni en ratas. Presentó potencial teratogénico en el conejo a dosis casi abortivas (ver sección 4.6).

Tibolona no es genotóxica en condiciones in-vivo. Aunque se observó un efecto carcinogénico en ciertas razas de ratas (tumores hepáticos) y ratones (tumores vesicales), su importancia en clínica es incierta.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

almidón de patata
 estearato de magnesio
 palmitato de ascorbilo
 lactosa monohidrato

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Boltin 2,5 mg comprimidos se acondiciona en blisters de lámina de cloruro de polivinilo transparente y lámina de aluminio coloreada que lleva una capa para termosellado en el lado en contacto con los comprimidos. Boltin 2,5 mg comprimidos se presenta en cajas con un blister calendario de 28 comprimidos blancos con 2,5 mg de tibolona cada uno.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Organon Salud, S.L.
Paseo de la Castellana, 77
28046 Madrid
España
Tel.: 915911279

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.100

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 7/diciembre/1994

Fecha de la última renovación: 31/julio/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>