

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tibocina 2,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: 2,5 mg de tibolona.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene aproximadamente 71,25 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido de color blanco a blanquecino, redondo, plano de aproximadamente 6 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres que lleven más de un año con la menopausia.

Para todas las mujeres, la decisión de prescribir tibolona se debe fundamentar en la evaluación de los riesgos generales de la paciente y en particular para las mujeres mayores de 60 años, se debe considerar el riesgo de accidente cerebrovascular (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y edad avanzada

La dosis es un comprimido al día sin interrupción. No es necesario el ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada. Para el inicio y la continuación del tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, se debe usar la dosis menor más efectiva de más corta duración (ver sección 4.4.). No se debe añadir un tratamiento adicional con un progestágeno al tratamiento con tibolona.

Inicio del tratamiento con Tibocina

- Las mujeres con menopausia natural deben iniciar el tratamiento con Tibocina transcurridos al menos 12 meses después de su último sangrado vaginal.
- Las mujeres con menopausia quirúrgica, pueden iniciar el tratamiento con Tibocina inmediatamente.

Antes de iniciar el tratamiento con Tibocina, se debe investigar cualquier sangrado vaginal irregular o imprevisto con o sin Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS), para excluir un trastorno de malignidad (ver sección 4.3).

Cambio a partir de otro preparado secuencial o continuo de Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS)

Si se cambia a partir de una preparación de THS de tipo secuencial, el tratamiento con Tibocina se debe iniciar al día siguiente de haber completado el tratamiento anterior. Si se cambia a partir de un preparado de THS combinada en régimen continuo, el tratamiento se puede iniciar en cualquier momento.

Olvido de una dosis

En caso de olvido de una dosis, ésta se debe tomar tan pronto como se recuerde a menos que hayan pasado más de 12 horas. En este último caso, se debe omitir la dosis olvidada y tomar la dosis siguiente a la hora normal. El olvido de una dosis puede aumentar la probabilidad de hemorragia intermenstrual o sangrado imprevisto.

Población pediátrica

No procede.

Forma de administración

Vía oral.

Tragar los comprimidos sin masticarlos, con algo de agua u otra bebida, preferiblemente a la misma hora cada día.

4.3. Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia.
- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo. En un ensayo clínico controlado con placebo se ha observado que Tibocina incrementa el riesgo de recurrencia de cáncer de mama.
- Tumores estrógeno-dependientes malignos o sospecha de los mismos, (p.ej., cáncer de endometrio).
- Sangrado vaginal sin diagnosticar.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso o antecedentes (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Alteración trombofílica conocida (p.ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina ver sección 4.4).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej., angina, infarto de miocardio, ictus o un accidente cerebrovascular).
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas y vuelvan a la normalidad.
- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Porfiria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, tibolona se debe iniciar únicamente en el caso de que los síntomas afecten negativamente la calidad de vida de la mujer. Se debe realizar una evaluación detallada de los beneficios y riesgos a todas las mujeres al menos anualmente y el tratamiento con tibolona se mantendrá únicamente en aquellos casos en los que los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados con el THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, el balance beneficio/riesgo en estas mujeres, suele ser más favorable que en mujeres más mayores.

El riesgo de accidente cerebrovascular, cáncer de mama y en mujeres con el útero intacto, cáncer de endometrio (ver más adelante y sección 4.8) se debe evaluar cuidadosamente en cada mujer según sus factores de riesgo individuales y teniendo en cuenta la frecuencia y características de ambos cánceres y el accidente cerebrovascular en cuanto a su respuesta al tratamiento, morbilidad y mortalidad.

Examen médico y seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento con THS, se debe realizar 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.

Se debe orientar a las mujeres acerca de que cambios detectados en sus mamas son los que deben de informar a su médico o enfermera (ver más adelante “Cáncer de mama”). Las exploraciones, incluyendo mamografía, se deben realizar periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Condiciones que requieren seguimiento

Si aparece cualquiera de estas situaciones, que se enumeran a continuación, o ha ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo se debe vigilar estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que las siguientes condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Tibocina, en particular:

- 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.
- 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 por las que suspender el tratamiento de inmediato

El tratamiento se debe suspender inmediatamente en caso de contraindicación o si aparece cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática.
- Aumento significativo de la presión arterial.
- Aparición de dolor de cabeza de tipo migrañoso.
- Embarazo.

Cáncer endometrial

- Los datos disponibles de los ensayos clínicos son contradictorios, sin embargo, estudios observacionales han mostrado sistemáticamente que las mujeres a las que se receta tibolona en la práctica clínica habitual presentan un riesgo mayor de diagnóstico de cáncer de endometrio (ver 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.
- En mujeres con el útero intacto el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma incrementa cuando los estrógenos se administran solos durante periodos prolongados. El aumento notificado en el riesgo de cáncer de endometrio entre usuarias sólo de estrógenos varía de 2 hasta 12 veces mayor en comparación con mujeres no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos (ver sección 4.8). Tras la interrupción del tratamiento el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años.
- Al adicionar un progestágeno cíclicamente durante al menos 12 días por mes/28 días de ciclo o al continuar con un tratamiento combinado de estrógenos-progestágenos en mujeres no histerectomizadas se previene el exceso de riesgo con THS sólo con estrógenos.
- Durante los primeros meses de tratamiento se suelen producir hemorragia intermenstruales y sangrados. Se debe aconsejar a las mujeres que informen si estas hemorragias empiezan en el momento del tratamiento o si persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, ya que se deben investigar los motivos, lo cual puede incluir la realización de una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.
- La estimulación estrogénica sin oposición puede conducir a una transformación premaligna o

maligna en los focos residuales de la endometriosis. Por lo tanto, en mujeres que se han sometido a una histerectomía a causa de una endometriosis, y en el caso de que tengan una endometriosis residual, debe considerarse la adición de progestágenos a su tratamiento sustitutivo con estrógenos.

Cáncer de mama

Un metaanálisis de estudios epidemiológicos, que incluían el estudio denominado *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. El 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.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro 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 incluidos en el ensayo denominado *Women Health Initiative* (WHI) sugieren que el uso de THS combinados puede asociarse un riesgo similar o ligeramente menor (ver sección 4.8).

En el estudio denominado de Million Women se demostró que el riesgo relativo de cáncer de ovario con el uso de tibolona era similar al riesgo asociado a otros tipos de THS.

Tromboembolismo venoso

- El Tratamiento Hormonal Sustitutivo se asocia con un mayor riesgo de 1,3 a 3 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).
- Las pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un riesgo mayor de TEV y tibolona o cualquier THS pueden aumentar este riesgo. Por lo tanto THS está contraindicado en este tipo de pacientes (ver sección 4.3).
- Generalmente entre los conocidos factores de riesgo de TEV se incluyen el uso de estrógenos, la edad, una cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (índice de masa corporal >30 kg/m²), el periodo de embarazo/postparto y Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del 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. Es conveniente la interrupción temporal del tratamiento de 4 a 6 semanas antes de intervenciones quirúrgicas tras las que se prevea una inmovilización prolongada, como puede ser la cirugía electiva. El tratamiento no se debe reinstaurar hasta que la mujer tenga de nuevo completa movilidad.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con historial de antecedentes de trombosis a una edad temprana en parientes de primer grado, se deberá realizar un examen médico tras un cuidadoso asesoramiento de sus limitaciones, (tan sólo una pequeña proporción de defectos tromboembólicos se detectan mediante un examen médico). Si se identifica un defecto tromboembólico el cual está segregado con casos de trombosis en familiares o si el defecto es caracterizado como “grave” (p.ej., deficiencias de proteína C, proteína S o antitrombina o una combinación de defectos), entonces el uso de THS o tibolona está contraindicado.
- Se requiere una consideración especial del beneficio-riesgo del uso de THS o tibolona en aquellas mujeres que estén ya en tratamiento crónico con anticoagulantes.
- El tratamiento con el medicamento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Las pacientes 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).

- En un estudio epidemiológico utilizando una base de datos de Reino Unido, el riesgo de TEV asociado a tibolona fue menor que el riesgo asociado a un THS convencional, pero tan sólo una pequeña proporción de mujeres eran usuarias actuales de tibolona y no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo en comparación con mujeres no usuarias.

Enfermedad arterial coronaria

En ensayos clínicos controlados aleatorizados no hay evidencia de la protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin riesgo pre-existente de enfermedad arterial coronaria que reciben tratamiento hormonal de sustitución combinado estrogénos-progéstogenos o con estrogénos sólo. En un estudio epidemiológico que utiliza el GPRD, *General Practice Research Database*, no se encontró evidencia alguna de la protección frente al infarto de miocardio en mujeres postmenopáusicas que recibieron tibolona.

No se encontró en los datos controlados aleatorizados un aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria en mujeres con histerectomía que usaban tratamiento sólo con estrógenos.

Accidente cerebrovascular isquémico

El uso de un tratamiento sólo con estrógenos y estrógenos con progestágenos se asocia con un aumento de hasta 1,5 veces del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de un Tratamiento Hormonal Sustitutivo.

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

Otras condiciones

- Tibocina 2,5 mg comprimidos no está indicado para uso como anticonceptivo.
- El tratamiento con Tibocina 2,5 mg comprimidos 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.
- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto, las pacientes con alteración de la función cardíaca o renal deben ser observadas cuidadosamente.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deben ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento con THS, dado que se han descrito raramente aumentos importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis.
- El tratamiento con Tibocina produce pequeños descensos de la globulina tiroidea (TBG) y T4 total. Los niveles de T3 no se modifican. Tibocina 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 THS no mejora la función cognitiva. Existe alguna evidencia del aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que inician el tratamiento con terapia combinada o sólo con estrógenos después de los 65 años.

Tibocina contiene lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como tibolona puede potenciar la actividad fibrinolítica en sangre, puede aumentar el efecto de los anticoagulantes. Este efecto se ha observado con warfarina. Consecuentemente las mujeres en tratamiento concomitantemente con Tibocina y warfarina deben ser monitorizadas estrechamente, especialmente al

inicio del tratamiento con Tibocina o cuando se interrumpa el mismo. Si es necesario, la dosis de warfarina se debe ajustar en consecuencia.

La información que existe relativa a las interacciones farmacocinéticas con tibolona es limitada. Un estudio *in vivo* mostró que tibolona afectaba de forma moderada a la farmacocinética de midazolam, sustrato de CYP3A4, y basado en esto, se espera que ocurran otras interacciones con otros sustratos de CYP3A4.

Datos *in vitro* indican que tibolona y sus metabolitos pueden inhibir la isoenzima CYP2C9 del citocromo P450. Se aconseja, por tanto, precaución si tibolona se combina con otros medicamentos metabolizados vía CYP2C9. Especialmente aquellos medicamentos con un margen terapéutico estrecho como warfarina, fenitoína y tolbutamida.

No se ha estudiado el efecto de la inhibición o inducción del metabolismo de tibolona. Los efectos de la interacción son difíciles de predecir debido a su complejo perfil, incluyendo los diferentes metabolitos que contribuyen a los diferentes efectos farmacológicos. Sin embargo, se deben considerar las siguientes interacciones potenciales de forma teórica:

- Las enzimas inductoras de componentes tales como: barbitúricos, carbamazepina, hidantoínas y rifampicina pueden potenciar el metabolismo de tibolona y por tanto, afectar su efecto terapéutico.
- Los preparados a base de plantas que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*), pueden inducir el metabolismo de estrógenos y progestágenos.

Clínicamente, un aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede conducir a una disminución del efecto y cambios en el perfil de sangrado uterino.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Tibolona está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Tibocina, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. No se dispone de datos clínicos de exposición durante el embarazo para tibolona. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Tibolona fue teratogénica en conejos (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Lactancia

Tibocina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conoce que Tibocina tenga efecto alguno 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 4.079 mujeres que recibieron dosis terapéuticas de tibolona (1,25 mg ó 2,5 mg) y 3.476 mujeres que recibieron placebo. La duración del tratamiento en estos estudios osciló entre 2 meses y 4,5 años. En la tabla 1 se muestran las siguientes reacciones adversas que aparecieron más frecuentemente de forma estadísticamente significativa durante el tratamiento con tibolona que con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas de tibolona

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal bajo.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Crecimiento anormal del pelo.	Acné.
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.	Molestias mamarias Infección por hongos. Micosis vaginal. Dolor de pezón.
Exploraciones complementarias	Aumento de peso Frotis cervical con resultado anormal*	

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

En la práctica clínica habitual, otras reacciones adversas que también se han observado son: mareos, erupción cutánea, prurito, dermatosis seborreica, cefalea, migraña, trastornos visuales (como visión borrosa), malestar gastrointestinal, depresión, edema, 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 un aumento de más de 2 veces del riesgo de ser diagnosticado de cáncer de mama en mujeres que estaban en tratamiento con combinaciones de estrogénos-progestágenos, durante más de 5 años.
- El aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con estrógenos solo y tibolona es inferior al observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados,
- el nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4),
- se presentan los resultados del mayor estudio epidemiológico (MWS, *Million Women Study*).

Tabla 2: *Million Women Study* –riesgo adicional de cáncer de mama estimado tras 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Casos adicionales por 1.000 nunca-usuarias de THS durante un periodo de 5 años*	Índice de riesgo & 95% CI#	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (95% CI)
THS con estrogénos solo			
50-6	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Combinación estrogénos-progéstagenos			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Tibolona			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
*En referencia a las tasas de incidencia de referencia en países desarrollados. #Índice de riesgo general. El índice de riesgo no es constante pero aumentará con la duración del uso.			

Tabla 3: US WHI Studies – riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Índice de riesgo & 95% CI	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (95% CI)
CEE con estrógenos sólo			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*3
CEE+MPA estrógenos y progestágenos‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
‡ Cuando el análisis se restringió a las mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no hubo un aumento del riesgo aparente durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años, el riesgo fue mayor que en las no usuarias.			

Riesgo de cáncer de endometrio

El riesgo de cáncer de endometrio está por encima de 5 casos en cada 1.000 mujeres con útero que no han utilizado THS o tibolona. En un estudio clínico aleatorizado 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 tibolona (n=1746). En este estudio, corresponde al diagnóstico de 0,8 casos adicionales de cáncer de endometrio por 1000 mujeres usuarias de tibolona en 1 año (ver sección 4.4).

Riesgo de arteriopatía coronaria

El riesgo de enfermedad arterial coronaria aumentó ligeramente en pacientes mayores de 60 años (ver sección 4.4) en tratamiento con terapia combinada de estrógenos-progestágenos THS. No hay evidencia alguna que sugiera que el riesgo de infarto de miocardio con tibolona es diferente al riesgo con otro THS.

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- El riesgo relativo de sufrir un accidente cardiovascular isquémico no depende de la edad o de la duración del uso, aunque como la línea basal del riesgo depende fuertemente de la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular isquémico en mujeres usuarias de THS o tibolona aumenta con la edad, ver sección 4.4.
- Un estudio controlado aleatorizado de 2,9 años ha estimado un aumento de 2,2 casos en el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres (edad media 68 años) que fueron tratadas con 1,25 mg de tibolona (28/2249) en comparación con placebo (13/2257). La mayoría (80 %) de los accidentes cerebrovasculares fueron isquémicos.
- La línea basal del riesgo de accidente cerebrovascular depende fuertemente de la edad. De esta forma, la línea basal de la incidencia sobre un periodo de 5 años se estima que es de 3 casos por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre los 50-59 años y de 13 casos por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre los 60-69 años.

Tabla 4 WHI studies combined – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Índice de riesgo & 95% CI	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*No se estableció diferencia entre accidente isquémico o hemorrágico.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un aumento del riesgo de 1,3 a 3 casos de desarrollar un tromboembolismo venoso (TEV), p.ej., trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de tales eventos es más probable que tenga lugar durante el primer año de tratamiento con THS (ver sección 4.4.). Se presentan los datos del estudio (WHI):

Tabla 5 Estudio WHI- Riesgo adicional de TEV en 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Índice de riesgo y 95%CI	Casos adicionales por 1.000 pacientes de THS
Tratamiento solo con estrógenos orales*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos orales			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Estudio en mujeres sin útero

Cáncer ovárico

El uso de THS de sólo estrógenos o estrógenos-progestágenos combinados ha sido asociado a un ligero incremento de la aparición de cáncer ovárico diagnosticado. (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos informó sobre un incremento del riesgo de padecer cáncer de ovario en mujeres que usaban THS comparado con las mujeres que nunca habían usado THS (RR 1,43, 95% CI 1,31- 1,56). Para mujeres de 50 a 54 años que toman THS hace 5 años, esto se traduce en alrededor de 1 caso extra por cada 2.000 usuarias. En el caso de mujeres de 50 a 54 años que no toman THS, alrededor de 2 mujeres entre 2.000 serán diagnosticadas de cáncer de ovario durante un periodo de 5 años. En el *Million Woman Study*, tomar tibolona durante 5 años resultó 1 caso extra por 2.500 usuarias (ver sección 4.4).

Otras reacciones adversas que han sido observadas en asociación con el tratamiento de estrógenos y estrógenos-progestágenos:

- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos subcutáneos y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.
- Demencia probable si el THS ha empezado después de los 65 años (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. Se puede administrar tratamiento sintomático en caso necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros estrógenos.

Código ATC: G03CX01

Tras la administración oral, tibolona es rápidamente metabolizada en tres componentes, que contribuyen a los efectos farmacológicos de Tibocina. Dos de estos metabolitos (3 α -OH-tibolona y 3 β -OH-tibolona) tienen actividad predominantemente estrogénica, mientras que el tercer metabolito (delta 4-isómero de tibolona) tiene actividades progestagénicas y androgénicas predominantemente.

Tibocina sustituye la pérdida de producción de estrógenos en las mujeres postmenopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia. Tibocina previene la pérdida ósea que sigue a la menopausia o en ovariectomía.

Información de ensayos clínicos de tibolona:

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 tibolona (ver secciones 4.4 y 4.8).
- Se observó amenorrea en el 88% de las mujeres que tomaron tibolona 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.

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

Absorción

Tras la administración oral tibolona se absorbe dentro de las 1- 4 horas siguientes. El consumo simultáneo de alimentos reduce la C_{max} y retrasa la T_{max} pero no afecta los valores del AUC para los metabolitos estrogénicos.

Distribución

El nivel de unión de tibolona a proteínas es de aproximadamente un 96%. El nivel de unión a proteínas de los tres metabolitos activos no se ha estudiado.

Biotransformación

Tibolona se metaboliza en tres metabolitos activos, uno con efectos progestogénicos/androgénicos (metabolito 4delta) y dos con efectos estrogénicos (metabolitos 3 α -OH- y 3 β -OH).

La documentación farmacocinética se basa principalmente en los metabolitos estrogénicos y en los niveles picos en plasma.

No hay información disponible acerca de la metabolización enzimática.

Eliminación

Los metabolitos son excretados en la bilis y eliminados con las heces. Una pequeña proporción de los mismos se excreta a través de la orina.

Parámetros farmacocinéticos de Tibolona 2,5 mg comprimidos

	Tibolona	Metabolito 3 α -OH	3 β -OH metabolito	Δ 4-isómero				
	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_{media}				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, DM=dosis múltiple

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios realizados 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 conejos a una dosis casi abortiva (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 (vegetal)
 Palmitato de ascorbilo
 Lactosa monohidrato

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster calendarizado de PVC/PVDC/AL en formatos de 1x28, 3x28 y 6x28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
 Centro Empresarial Parque Norte
 Edificio Roble
 C/ Serrano Galvache, 56
 28033 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.447

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

Fecha de la primera autorización: 11/febrero/2014

Fecha de la última renovación: 30/enero/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 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>