

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tibolona Aristo 2,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de tibolona.

Excipiente(s) con efecto conocido: lactosa monohidrato

Cada comprimido contiene aproximadamente 75 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos o blanquecinos, redondos, de 6 mm de diámetro aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas (más de un año).

Para todas las mujeres, la decisión de prescribir tibolona 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 cerebrovascular (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis es un comprimido al día.

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse con algo de agua u otra bebida, preferiblemente a la misma hora cada día.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada.

Para la iniciación y continuación del tratamiento de síntomas postmenopáusicos se debe utilizar la dosis eficaz más baja y con la duración más corta (ver sección 4.4).

No debe iniciarse tratamiento con progesterona mientras se está siguiendo tratamiento con tibolona.

Inicio del tratamiento con tibolona

Las pacientes con menopausia natural deberán iniciar el tratamiento con tibolona transcurridos al menos 12 meses después de su último sangrado vaginal. Las pacientes con menopausia artificial (es decir quirúrgica o farmacológicamente inducida), pueden iniciar el tratamiento con tibolona inmediatamente.

Antes de iniciar el tratamiento con tibolona 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 un preparado de Terapia Hormonal de Sustitución (THS) de tipo secuencial o continuo

Si se cambia a partir de una preparación de THS de tipo secuencial, el tratamiento con tibolona deberá iniciarse al día siguiente de la finalización del sangrado. Si se cambia a partir de un preparado de THS combinada en régimen continuo, el tratamiento puede iniciarse en cualquier momento.

Olvido de una dosis

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. El olvido de la toma de una dosis podría incrementar la posibilidad de hemorragia intermenstrual y sangrado.

Forma de administración

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 la tibolona 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 o antecedentes (trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar).
- Alteraciones trombofílicas conocidas (por ejemplo proteína C, proteína S o deficiencia de antitrombina, ver sección 4.4).
- Tromboembolismo arterial o antecedentes recientes (por ejemplo angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio).
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas.
- Porfiria.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas de postmenopausia, el tratamiento con tibolona 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 cerebrovascular, 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 cerebrovascular en cuanto a su respuesta al tratamiento, morbilidad y mortalidad.

La evidencia respecto a los riesgos asociados con la THS o tibolona en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes, sin embargo, el balance beneficio y riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que en las mujeres de más edad.

Examen médico y seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la Terapia Hormonal de Sustitución o terapia con tibolona, debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debe de 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 cuales son los cambios que detecten en sus mamas de los que deben informar a su médico (ver “Cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Condiciones que requieren seguimiento

Si se dan las condiciones que seguidamente se enumeran, han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo, debe vigilarse estrechamente a la paciente. Debe tenerse en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con tibolona, 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 para la suspensión inmediata de la terapia:

La terapia debe suspenderse en caso de que se encuentre una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Incremento significativo de la tensión arterial
- Nuevo ataque de dolor de cabeza tipo migraña

Hiperplasia endometrial y cáncer

- Los datos disponibles de los ensayos controlados aleatorios son contradictorios; sin embargo, estudios observacionales han mostrado consistentemente que las mujeres a las que se las ha prescrito tibolona en la práctica clínica habitual, tienen un mayor riesgo de tener cáncer de endometrio diagnosticado (véase también la sección 4.8). En estos estudios, el riesgo aumenta con el aumento de la duración del uso. La tibolona aumenta el grosor de la pared endometrial, según lo medido por ecografía transvaginal.
- Durante los primeros meses de tratamiento podrían producirse hemorragias intermenstruales y manchado irregular (véase también sección 5.1). Las mujeres deberían notificar cualquier hemorragia intermenstrual o sangrado si persiste después de 6 meses de tratamiento, si comienza después de ese tiempo o continua una vez que el tratamiento se ha suspendido. Debe investigarse la causa ginecológicamente y podría ser necesario realizar una biopsia endometrial para excluir la malignidad endometrial.

Cáncer de mama

- Un metaanálisis de estudios epidemiológicos, que incluían el estudio *Million Women Study* (MWS), mostró un aumento 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.

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 como el ensayo Women's Health Initiative (WHI) sugieren que el uso de Terapias Hormonales de Sustitución combinadas pueden asociarse a un riesgo similar o ligeramente menor (ver sección 4.8). En el Million Women Study se observa que el riesgo relativo de cáncer de ovario con el uso de tibolona era similar al riesgo asociado a otro tipo de Terapias Hormonales de Sustitución.

Riesgo de tromboembolismo venoso

- Estrógeno o estrógeno-progestágeno THS se asocia con un riesgo 1,3-3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Un evento de este tipo es más probable durante el primer año de tratamiento con TRH que más tarde (ver sección 4.8). En un estudio epidemiológico utilizando una base de datos del Reino Unido, el riesgo de TEV asociado con tibolona fue menor que el riesgo asociado con HRT convencional, pero sólo una pequeña proporción de mujeres eran usuarias de tibolona y no se puede descartar un pequeño aumento del riesgo en comparación con la no utilización.
- Los pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un mayor probabilidad de que TEV y la THS o tibolona aumenten este riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estos pacientes (ver sección 4.3).
- Factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen el uso de estrógenos, la edad avanzada, cirugía mayor, la inmovilización prolongada, la obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), embarazo/puerperio, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

Al igual que en todos los pacientes postoperatorios, deben tenerse en cuenta 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 debe reiniciarse hasta que la mujer tenga movilidad completa.

- Las mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, podrían someterse a un seguimiento de acuerdo a sus circunstancias (sólo una parte de defectos trombofílicos se identifican así). Si un defecto trombofílico se identifica con trombosis en miembros de la familia o si el defecto es grave (por ejemplo, la antitrombina, deficiencia de proteína S, o la proteína C o una combinación de defectos), THS o tibolona están contraindicados.
- Mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico, requieren una consideración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo del uso de la THS o tibolona.
- Si se desarrolla TEV después de iniciar el tratamiento, la administración del medicamento debe

suspenderse. Los pacientes deben informar inmediatamente a sus médicos si perciben un posible síntoma tromboembólico (por ejemplo, hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Riesgo de arteriopatía coronaria

No hay evidencia a partir de ensayos clínicos controlados aleatorizados de beneficio de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin enfermedad arterial coronaria que recibieron Tratamiento Hormonal de Sustitución combinado estrógeno-progesterona o estrógeno sólo. En un estudio epidemiológico basado en la base de datos *General Practitioners Research Database* no se encontraron evidencias de protección cardiovascular en mujeres postmenopáusicas que recibieron tibolona.

Accidente cerebrovascular isquémico

- Tibolona aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico a partir del primer año de tratamiento (ver sección 4.8). El riesgo depende en gran medida de la edad y por tanto, el efecto de la tibolona es mayor en pacientes de mayor edad.

Otras condiciones

- Tibolona no está indicado como anticonceptivo.
- El tratamiento con tibolona 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 alteración de la función 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 aumentos importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis.
- El tratamiento con tibolona 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.
- THS no mejora la función cognitiva. Existe alguna evidencia de incremento del riesgo de demencia probable en mujeres que inician el tratamiento continuo combinado después de los 65 años.

Este medicamento contiene lactosa. Las 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 de la sangre, puede aumentarse el efecto de los anticoagulantes, como la warfarina. Por tanto, el uso simultáneo de anticoagulantes y tibolona debería ser monitorizado, de manera especial al inicio o cuando se interrumpe el tratamiento concomitante con tibolona, y la dosis de warfarina debería ser convenientemente ajustada.

Existe información limitada respecto a interacciones farmacocinéticas con tibolona. Un estudio *in vivo* mostró que el tratamiento simultáneo con tibolona puede afectar de forma moderada a la farmacocinética de midazolam, que es un sustrato del citocromo P450 3A4. Por tanto, no pueden descartarse interacciones con otros sustratos del CYP3A4.

Los componentes inductores del CYP3A4 tales como barbitúricos, carbamazepina, hidantoínas y rifampicina pueden potenciar el metabolismo de la 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.

Efecto de la THS con estrógenos sobre otros medicamentos

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se administran concomitantemente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones. Aunque no se ha estudiado la interacción potencial entre la terapia hormonal sustitutiva y lamotrigina, se espera que exista una interacción similar, que puede conducir a una reducción en el control de las convulsiones entre las mujeres que toman ambos medicamentos juntos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Tibolona está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3). Si se produce el embarazo durante el tratamiento con tibolona, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. No existen datos clínicos de mujeres embarazadas expuestas a tibolona. Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Tibolona ha mostrado actividad teratogénica en conejos (ver sección 5.3.). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

Lactancia

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

Fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tibolona tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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 tibolona (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 (Tabla 1) aparecieron más frecuentemente de forma estadísticamente significativo durante el tratamiento con tibolona que con placebo.

Tabla 1 Reacciones adversas de tibolona

Sistema orgánico	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Edema **	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal bajo	Dolor Abdominal **	

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	Molestias mamarias Infección por hongos Micosis vaginal Dolor de pezón	
Exploraciones complementarias	Aumento de peso Frotis cervical con resultado anormal*		

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

**Estas reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia posterior a la comercialización. La categoría de frecuencia se estimó sobre la base de los ensayos clínicos pertinentes.

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

- El riesgo de padecer cáncer de mama se duplica en mujeres tratadas con terapia combinada estrógeno-progestágeno 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 datos de estudio epidemiológico más completo (Million Women Study).

En Tabla 2: Million Women Study (MWS) – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de tratamiento.

Rango edad (años)	Casos adicionales por cada 1000 no usuarias de THS en un periodo de 5 años * 2	Ratio de riesgo y #	Casos adicionales por cada 1000 pacientes tratadas con THS en un periodo de 5 años (95%IC)
THS estrógenos sólo			
50-60	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Combinación estrógeno-progestágeno			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
Tibolona			
50-65	9-12	1.3	3 (0-6)

* Con referencia a la incidencia de la línea de base en los países industriales
 # Índice de riesgo global. El índice de riesgo no es constante; aumenta con la mayor duración del tratamiento.

Riesgo de cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio en mujeres que no usan THS o tibolona es de 5 de cada 1000 mujeres. En el 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 el riesgo más alto 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).

Cáncer de ovario

El tratamiento de THS con estrógenos sólo o combinada estrógenos-progestágenos se ha asociado con un ligero incremento del riesgo 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).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- El riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico no depende de la edad o la duración del tratamiento, pero ya que el riesgo basal está claramente relacionado con la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en mujeres usuarias de THS o tibolona aumentará 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 cerebrovascular en mujeres (edad promedio 68 años) que tomaron una dosis de 1,25 mg de tibolona (28/2249) en comparación con el grupo placebo (13/2257). La mayoría (80%) de los accidentes cerebrovasculares fueron isquémicos.
- El riesgo basal de accidente cerebrovascular 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 tibolona 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 notificadas asociadas con tratamiento combinado estrógenos-progestágenos.

- THS se asocia con un riesgo de 1.3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV) por ejemplo trombosis vena profunda o embolismo pulmonar. La posibilidad de que ésto ocurra es mayor en el primer año de tratamiento THS (ver sección 4.4.). Se muestran los resultados de los estudios WHI:

Tabla 3 Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV a partir de los 5 años de uso

Rango edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres en placebo a partir de 5 años	Ratio de riesgo 95%IC	Casos adicionales por 1000 mujeres usuarias de THS
Estrógenos orales sólo*			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)

Combinación oral estrógenos-prgestágenos			
50-59	4	2.3 (1.2–4.3)	5 (1-13)

*Estudio en mujeres sin útero

- El riesgo de enfermedad cardiovascular es ligeramente mayor en usuarias de THS combinada estrógenos-progestógenos de edad superior a 60 años (ver sección 4.4). No hay evidencia que sugiera que el riesgo de infarto de miocardio con tibolona es diferente al riesgo con otra THS.
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos subcutáneos y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.
- Demencia probable a partir de 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, web: 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 retirada del 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: Hormonas sexuales y moduladores genitales, estrógenos, otros estrógenos.
Código ATC: G03CX01

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Tras la administración oral, tibolona es rápidamente metabolizada en tres componentes, que contribuyen los tres al perfil farmacodinámico de tibolona. Dos de los metabolitos (3 α -OH-tibolona y 3 β -OH-tibolona) tienen actividad estrogénica, mientras que el tercer metabolito (isómero Δ 4 de tibolona) tiene actividades progestagénicas y androgénicas.

Tibolona sustituye la pérdida de producción de estrógeno en las mujeres postmenopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia.

Información de ensayos clínicos:

- 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 intermenstrual 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 en la mama

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Una vez ingerida, tibolona se absorbe rápida y extensamente. El consumo de alimentos no tiene efectos significativos sobre el grado de absorción.

Distribución

Metabolismo o Biotransformación

Los niveles en plasma de tibolona son muy bajos debido a su rápido metabolismo. Los niveles en plasma del isómero $\Delta 4$ de tibolona son también muy bajos. Consecuentemente, algunos de los parámetros farmacocinéticos no pudieron determinarse. Se dan niveles más altos en plasma de los metabolitos 3α -OH y 3β -OH, pero no existe acumulación.

Tabla 4 Parámetros farmacocinéticos de tibolona

	Tibolona		metabolito 3α -OH		metabolito 3β -OH		$\Delta 4$ -isómero	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
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		

SD=single dose (dosis única), MD=multiple dose (dosis múltiple)

Eliminación

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

No se ha observado correlación entre la función renal y los parámetros farmacocinéticos de tibolona y sus metabolitos.

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 (vegetal)
Palmitato de ascorbilo
Lactosa monohidrato

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister PVC/PVDC/Al con calendario en envases de 1x28, 1x30 y 3x28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere precauciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlín, Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78460

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

Fecha de la primera autorización: 12 febrero 2014

Fecha de la última renovación: 19 junio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023