

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tilia 2,5 mg comprimidos EFG

### 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 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 que lleven más de un año con la menopausia.

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

##### *Adultos y pacientes de edad avanzada*

La dosis es un comprimido al día sin interrupción. 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 se debe añadir un tratamiento adicional con un progestágeno al tratamiento con Tilia.

##### *Inicio del tratamiento con Tilia*

Las pacientes con menopausia natural deberán iniciar el tratamiento con Tilia 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 Tilia inmediatamente.

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

#### *Población pediátrica*

El uso de Tilia en la población pediátrica no es relevante.

#### Forma de administración

Vía oral. Tragar los comprimidos sin masticar, con agua o alguna otra bebida, preferiblemente a la misma hora todos los días.

*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 Tilia se debe iniciar 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.

#### *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.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o 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 tibolona incrementa el riesgo de recurrencia de cáncer de mama
- Tumores estrógeno-dependientes malignos o sospecha de los mismos, (como por ejemplo 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 deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4).
- Cualquier antecedente de enfermedad tromboembólica arterial (por ejemplo angina, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, AIT (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 Tilia debe iniciarse únicamente en el caso de que los síntomas climatéricos afecten negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, 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.

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

### Examen médico y seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento con THS, 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 mamas de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo estudios de imagen apropiados, como la mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las prácticas de detección aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

### Condiciones que requieren seguimiento

Si aparece cualquiera de estas situaciones, 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 Tilia, 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
- Embarazo

### Hiperplasia endometrial y cáncer

Los datos disponibles de ensayos clínicos controlados 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 incrementa el grosor de la pared endotelial 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.

### 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.

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 otros tipos de Terapias Hormonales de Sustitución.

### Tromboembolismo venoso

La Terapia Hormonal de Sustitución se asocia con un riesgo de 1,3 a 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.

- 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 kg/m<sup>2</sup>), el embarazo y el periodo posparto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.
- Las pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen más riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. THS está, por tanto, contraindicado en estas pacientes (ver sección 4.3).
- Tras una intervención quirúrgica, y al igual que a todas las personas en el postoperatorio, se presentará especial atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV. Se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con THS 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.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un pariente de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, puede realizarse la monitorización después de una evaluación cuidadosa de sus limitaciones (sólo se identifica una parte de las deficiencias trombofílicas por monitorización). Si se identifica una deficiencia trombofílica con trombosis en miembros de la familia o la deficiencia es grave (por ejemplo deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS o tibolona está contraindicada.
- Las mujeres que ya estén siendo tratadas con anticoagulantes requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos de la THS o tibolona.
- Si se desarrolla TVE después de iniciar la terapia, se debe detener la administración del medicamento.

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 potencial (por ej. hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

- En un estudio epidemiológico usando una base de datos del Reino Unido se observa que el riesgo de TEV asociado a tibolona fue menor que el riesgo asociado a la THS convencional, pero sólo una pequeña proporción de mujeres eran usuarias de tibolona y no se pudo excluir un pequeño incremento del riesgo en comparación el no uso de tibolona.

#### 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

- Tilia no está indicado como anticonceptivo.
- El tratamiento con Tilia 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 Tilia produce pequeños descensos de la globulina tiroidea (TBG) y T4 total. Los niveles de T3 no se modifican. Tilia 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. Este efecto se ha observado con warfarina. Consecuentemente las mujeres tratadas concomitantemente con Tilia y anticoagulantes deben ser monitorizadas estrechamente, especialmente al inicio del tratamiento con Tilia o cuando se interrumpa el mismo. Si es necesario, la dosis de warfarina se deberá ajustar en consecuencia.

La información que existe relativa a las interacciones farmacocinéticas con tibolona es limitada. 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. Basado en esto, se espera que ocurran otras interacciones con otros sustratos del CYP3A4.

Datos *in vitro* indican que tibolona y sus metabolitos pueden inhibir a CYP2C9, una enzima de P450. Se aconseja por tanto precaución si tibolona se combina con otros fármacos metabolizados vía CYP2C9, especialmente aquellos con un rango terapéutico estrecho, ej: 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 al perfil complejo de la sustancia, incluyendo los diferentes metabolitos que contribuyen a los diferentes efectos farmacológicos. Sin embargo, se deberían considerar las siguientes interacciones potenciales de forma teórica: compuestos que inducen el CYP3A4 como los anticonvulsivos (por ej. fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) y antiinfecciosos (por ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina y efavirenz) pueden potenciar el metabolismo de tibolona y por tanto afectar su efecto terapéutico. Ritonavir y nelfinavir, aunque conocidos como fuertes inhibidores, por el contrario exhiben propiedades inductoras cuando se usan concomitantemente con hormonas esteroideas.

Los preparados a base de plantas que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos y progestágenos a través del CYP3A4. Clínicamente, un aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede conducir a una disminución del efecto y cambios en el perfil de sangrado uterino.

Tibolona no debe administrarse en combinación con otras preparaciones de THS.

#### **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 Tilia, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. Tilia 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

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

##### Fertilidad

En estudios en animales, tibolona demostró efectos anti-fertilidad (ver sección 5.3).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se conoce que Tilia 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 tibolona (1,25 mg o 2,5 mg) y 3476 mujeres que recibieron placebo. La duración del tratamiento en estos estudios osciló entre 2 meses y 4,5 años. En la tabla de abajo se muestran las siguientes reacciones adversas que aparecieron más

frecuentemente de forma estadísticamente significativa durante el tratamiento con tibolona que con placebo.

### Reacciones adversas de Tilia

Sistema orgánico	Frecuentes $\geq 1/100$ , <1/10	Poco frecuentes $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ , <1/1.000
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	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

\*\*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 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 – 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 *	Riesgo relativo e IC 95%#	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años (95%IC)
<b>THS sólo con estrógenos</b>			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
<b>Combinación de estrógenos y progestágenos</b>			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
<b>Tibolona</b>			
50-65	9-12	1.3	3 (0-6)
*Con referencia a la incidencia de referencia en los países desarrollados #Índice de riesgo global. El índice de riesgo no es constante; aumenta con la mayor duración del tratamiento.			

#### Riesgo de cáncer de endometrio

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 casos por cada 1000 mujeres con útero intacto que no utilizan THS ni tibolona.

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 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).

#### Cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos sólo 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 2000 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 2000 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 tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar un tromboembolismo venoso (TEV), por ej. trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de un evento de este tipo es más



probable que tenga lugar durante el primer año de tratamiento con THS (ver sección 4.4). A continuación se presentan los resultados del estudio WHI:

### Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV en 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres en placebo a partir de 5 años	Riesgo relativo e IC 95%	Casos adicionales por 1000 mujeres usuarias 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

#### Riesgo de arteriopatía coronaria

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 existen evidencias que sugieran que el riesgo de infarto de miocardio con tibolona sea diferente al riesgo que podría haber con otros tipos de THS.

#### Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El tratamiento solo con estrógenos se asocia a un riesgo de 1,5 veces mayor de desarrollar un accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de un ictus hemorrágico no aumenta durante el uso de THS.

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.

- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos subcutáneos y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.
- Demencia probable en mujeres mayores 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](http://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

Tras la administración oral, tibolona se metaboliza rápidamente en tres componentes, que contribuyen los tres al perfil farmacodinámico de Tilia. Dos de los metabolitos ( $3\alpha$ -OH-tibolona y  $3\beta$ -OH-tibolona) tienen actividad estrogénica, mientras que el tercer metabolito (isómero  $\Delta 4$  de tibolona) tiene actividades progestagénicas y androgénicas. Tilia sustituye la pérdida de producción de estrógeno en las mujeres postmenopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia. Tilia 2,5 mg comprimidos previene la pérdida ósea tras la menopausia u ovariectomía.

#### 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

Tras la administración oral, tibolona se absorbe rápida y extensamente. El consumo de alimentos no tiene efectos significativos en el grado de absorción.

##### Biotransformación

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  $3\alpha$ -OH y  $3\beta$ -OH son más elevados, pero no se produce acumulación.

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

	Tibolona	Metabolito $3\alpha$ -	Metabolito $3\beta$ -	Isómero $\Delta 4$
--	----------	------------------------	-----------------------	--------------------

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

DU = dosis única; DM = dosis múltiple

### Distribución

### Metabolismo o Biotransformación

### Eliminación

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.

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 (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 1 x 28 y 3 x 28 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**

Aristo Pharma Iberia, S.L.  
C/ Solana, 26  
28850, Torrejón de Ardoz  
Madrid. España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

78484

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

Fecha de la primera autorización: 24 Febrero 2014

Fecha de la última renovación: 27 Febrero 2018

## **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.es/>