FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tibicare 2,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Descripción general

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 2,5 mg de tibolona.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 43,2 mg de lactosa monohidrato.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.
Comprimidos redondos, blancos o blanquecinos, no recubiertos, de 6 mm de diámetro con borde biselado y sin ninguna marca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, con más de 1 año tras 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 vascular cerebral (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Para el inicio y la continuación del tratamiento de los 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 progestágenos mientras se está siguiendo tratamiento con Tibicare.

Inicio del tratamiento con Tibicare

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las pacientes con menopausia natural deberán iniciar el tratamiento con Tibicare transcurridos al menos 12 meses después de su último sangrado vaginal. Las pacientes con menopausia quirúrgica pueden iniciar el tratamiento con Tibicare inmediatamente. Las pacientes tratadas con análogos de la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH), por ejemplo para endometriosis, pueden iniciar el tratamiento con Tibicare inmediatamente.

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

Cambio a partir de otro preparado de THS de tipo secuencial o continuo
Si se cambia a partir de un preparado de THS de tipo secuencial, el tratamiento con Tibicare deberá iniciarse al día siguiente de la finalización del tratamiento previo. 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 una dosis puede incrementar la probabilidad de hemorragia leve o manchado.

Población pediátrica
Tibicare no está indicado en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada
No se necesita ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Hay experiencia limitada en el tratamiento de mujeres de más de 65 años.

Forma de administración

Vía oral.

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 previo o activo (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trastornos tromboembólicos conocidos (p.ej. deficiencia de proteína C, de proteína S o de antitrombina, ver sección 4.4).
- Cualquier antecedente de enfermedad tromboembólica arterial (p.ej. angina, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular o accidente isquémico transitorio)
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas.
- Porfiria.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con Tibicare 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Debe evaluarse cuidadosamente el riesgo de accidente vascular cerebral, cáncer de mama y, en mujeres con útero intacto, cáncer de endometrio (ver más adelante y sección 4.8), en función de los factores de riesgo individuales de cada mujer, y teniendo en cuenta la frecuencia y características de ambos cánceres, y del accidente cerebro vascular en cuanto a la respuesta al tratamiento, morbilidad y mortalidad.

Las evidencias de los riesgos asociados a la THS o tibolona en el tratamiento de la menopausia prematura son limitadas. Debido al bajo nivel de riesgo en mujeres jóvenes, el balance beneficio – riesgo para esta población puede ser más favorable que para mujeres mayores.

Examen médico y seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento con tibolona, debe realizarse una historia clínica completa. 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 qué cambios detectados en sus mamas deben informar a su médico o enfermera (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, o han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo, debe vigilarse estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que estas condiciones pueden repetirse o agravarse durante el tratamiento con tibolona, en especial:

- 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
- Otoesclerosis

Razones para la suspensión inmediata de la terapia

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

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

Hiperplasia de endometrio y cáncer

Los datos disponibles de ensayos clínicos controlados son contradictorios, sin embargo estudios observacionales han mostrado sistemáticamente que las mujeres tratadas con tibolona en la práctica clínica habitual, presentan un riesgo mayor 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 incluian *Million Women Study* (MWS) mostró un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama 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 usover sección 4.8.

Tras suspender el tratamiento, el aumento de 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 menos frecuente que el cáncer de mama.

Las evidencias epidemiológicas de un amplio metanálisis sugieren un incremento moderado del riesgo en mujeres que toman THS con estrógenos solo o combinados con progestágenos, que se hace más evidente a los 5 años de uso y disminuye con el tiempo tras la retirada del tratamiento. Otros estudios, incluido el *Women's Health Initiative* (WHI) sugieren que el uso de THS combinada puede asociarse con un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8).

En el estudio MWS se observó que el riesgo relativo de cáncer de ovario con el uso de tibolona era similar al riesgo asociado al uso de otros tipos de THS.

Tromboembolismo venoso (TEV)

La THS con estrógenos o estrógenos-progestágenos se asocia con un riesgo de 1,3 - 3 veces superior de desarrollar 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 utilizando una base de datos de UK, el riesgo de TEV con la combinación THS con tibolona fue inferior que el riesgo asociado a la THS convencional, pero solo un porcentaje reducido de mujeres estaban utilizando tibolona, y no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo al comparar con las mujeres que no la utilizaban.

Las pacientes con situaciones trombofílicas conocidas tienen un riesgo incrementado de TEV y la THS o la tibolona pueden incrementarlo. Por ello, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).

Los factores de riesgo conocidos de TEV incluyen uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m^2), período de embarazo / postparto, lupus eritematoso sistémico y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la TEV. Como en todos los pacientes en periodo postoperatorio, se deben considerar medidas para prevenir la TEV tras las cirugía. Si se va a producir una inmovilización prolongada tras la cirugía, se recomienda suspender el tratamiento con THS o tibolona de 4 a 6 semanas antes, si es posible. El tratamiento no se debe reanudar hasta que la paciente recupere la movilidad por completo.

En mujeres sin antecedentes de TEV pero con historia familiar en primer grado de trombosis a edades tempranas, se debe recomendar una analítica, tras advertir de sus limitaciones (solo una pequeña proporción de los defectos trombofílicos se pueden determinar con una analítica). Si se identifica un defecto trombofílico grave o indicativo de trombosis familiar (p. ej. Deficiencias de antitrombina, de proteína S o de proteína C o una combinación de las mismas), la THS con tibolona está contraindicada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las mujeres que ya estén siendo tratadas con anticoagulantes requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos antes de iniciar el tratamiento con THS o tibolona.

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

Enfermedad cardiovascular
No se dispone de evidencias a partir de ensayos clínicos controlados de que la THS con estrógenos o estrógenos progestágenos proteja frente al infarto de miocardio en mujeres con enfermedad cardiovascular. En un estudio epidemiológico realizado en la base de datos de la investigación en atención primaria en el Reino Unido (General Practice Research Database, GPRD), no se observó protección frente al infarto de miocardio en mujeres tratadas con tibolona.

Accidente cerebro vascular
Tibolona aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico desde el primer año de tratamiento (ver sección 4.8). El riesgo depende en gran medida de la edad, y por tanto el efecto de tibolona es mayor en edades avanzadas.

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

Tibolona no está indicado para uso 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 fueron dependiente de la dosis. No variaron los niveles de LDL-colesterol. Todavía no se conocen las implicaciones clínicas de estos resultados.

Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.

Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente 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 y T4 total. Los niveles de T3 no se modifican. Tibolona disminuye los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales mientras que los niveles de globulina transportadora de corticoides y el cortisol circulante no se ven afectados.

La THS no mejora la función cognitiva. Existe alguna evidencia de incremento del riesgo de demencia en mujeres que inician el tratamiento continuo combinado después de los 65 años.

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. Por tanto, el uso simultáneo de anticoagulantes y tibolona debería ser controlado, de manera especial al inicio o cuando se interrumpe el tratamiento concomitante con tibolona. Si es necesario, la dosis de warfarina debería ser convenientemente ajustada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 inductores del CYP3A4 tales como barbitúricos, carbamazepina, hidantoínas y rifampicina pueden potenciar el metabolismo de la tibolona y por tanto, afectar a 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 TSH con estrógenos en otros medicamentos
Los anticonceptivos hormonales con estrógenos han mostrado disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se administran conjuntamente debido a la inducción de la glucunoridación de la lamotrigina. Esto puede reducir el control de las crisis convulsivas. Aunque la interacción potencial entre la terapia hormonal de susutitución y lamotrigina no se ha estudidao, se espera que tal interacción exista, lo que puede llevar a una reducción del control de las crisis convulsivas en las mujeres que toman ambos medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

.

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

En estudios en animales, tibolona demostró efectos anti-fertilidad en virtud de sus propiedades hormonales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conoce que Tibicare 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 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. La tabla 1 muestra las reacciones adversas que aparecieron más frecuentemente de forma estadísticamente significativa durante el tratamiento con tibolona en comparación con placebo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1: Reacciones adversas de Tibolona

Clasificación de órganos	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del metabolismo y nutrición		Edema**	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal bajo	Malestar 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 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 se identificaron con la farmacovigilancia post-comercialización. La frecuencia se estimó en base a los ensayos clínicos relevantes

En la práctica clínica habitual, otras reacciones adversas que también se han observado son: mareos, erupción cutánea, dermatitis seborreica, cefalea, migraña, trastornos visuales (incluido 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 tratmiento con estrógenos solo y tibolona es inferir 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 del estudio epidemiológico MWS.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 1.000 no usuarias de THS en un periodo de 5 años (*2)	Ratio de riesgo (95% IC) (*3)	Casos adicionales por cada 1.000 pacientes tratadas con THS en un periodo de 5 años (95% IC)
THS estrógenos solo			
50-65	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)
*2: Rangos de incidencia basal en países desarrollados *3: Índice de riesgo global. El riesgo no es constante, aumenta con la duración del tratamiento			

Riesgo de cáncer de endometrio

Mujeres postmenopáusicas con útero

El cáncer de endometrio en mujeres con útero intacto que no usan THS o tibolona es alrededor de 5 de cada 1.000 mujeres.

En el estudio clínico aleatorizado controlado con placebo que incluía mujeres en las que no se realizó un control de anomalías endometriales al inicio del tratamiento, situación que refleja la práctica clínica, se identificó el mayor 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= 1.773) tras 2,9 años de tratamiento, en comparación con 4 casos de cáncer de endometrio en el grupo de tibolona (n=1.746). Esto corresponde a 0,8 casos adicionales de cáncer de endometrio por 1.000 mujeres usuarias de tibolona en 1 año (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebro vascular

- El riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico en mujeres tratadas con THS o tibolona no depende de la edad o la duración del tratamiento. No obstante, debido a 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 estimó 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 (28/2.249) en comparación con el grupo placebo (13/2.257). 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 1.000 mujeres de edad comprendida entre 50 y 59 años y de 11 por 1.000 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 1.000 mujeres de edad comprendida entre 50 y 59 años y de 13 por 1.000 mujeres de edad comprendida entre 60 y 69 años.

Cáncer de ovario

El tratamiento a largo plazo con THS con estrógeno sólo o estrógenos-progestágenos se ha asociado a un ligero incremento del riesgo de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un metanálisis de 52 estudios epidemiológicos mostró un incremento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres con THS comparado con mujeres que nunca usaron la THS (RR 1,43, 95% IC 1,31 – 1,56). En mujeres de 50 a 54 años con 5 años de THS, se observó un caso adicional por cada 2.000 usuarias. En mujeres de 50 a 54 años que no utilizaron la THS, se diagnosticaron unos 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 en un período de 5 años.
En MWS, con 5 años de tibolona, se observó un caso adicional por cada 2.500 usuarias (ver sección 4.4).

Riesgo de tromboembolismo venoso

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La THS se asocia con un riesgo de 1.3 a 3 veces mayor de desarrollar TEV, por ejemplo trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La posibilidad de que ésto ocurra es mayor en el primer año de tratamiento con 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 1.000 mujeres en placebo a partir de 5 años	Ratio de riesgo (95% IC)	Casos adicionales por 1.000 mujeres usuarias de THS
Estrógenos orales solos (*4)			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Combinación oral estrógenos-progestágenos			
50-59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1-13)

*4: Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad coronaria

- El riesgo de enfermedad coronaria es ligeramente mayor en usuarias con THS combinada estrógenos-progestágenos en pacientes mayores de 60 años (ver sección 4.4.). No existen evidencias que sugieran que el riesgo de infarto de miocardio con tibolona es diferente al que podría haber con otra THS.

Tabla 4 Estudios combinados WHI – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico (*5) a los 5 años de tratamiento

Rango edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en placebo a partir de 5 años	Ratio de riesgo (95% IC)	Casos adicionales por 1.000 mujeres usuarias de THS
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

**5 No se hizo diferenciación entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico*

Se han notificado otras reacciones adversasen asociación con tratamiento de estrógenos/ progestágenos

- 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 las 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: 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: Código ATC: G03CX01, otros estrógenos
Tras la administración oral, tibolona se metaboliza rápidamente en tres componentes, los cuales contribuyen al perfil farmacodinámico de tibolona. Dos de los metabolitos (3α-OH-tibolona y 3ß-OH-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tibolona) tienen actividad estrogénica, mientras que el tercer metabolito (4 Δ-isómero 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. Tibolona previene la pérdida ósea que ocurre tras la menopausia u 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 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.

Prevención de la osteoporosis
La deficiencia de estrógenos en la menopausia se asocia a un incremento del recambio óseo y a una disminución de la masa ósea. La protección es efectiva mientras se mantiene el tratamiento. Tras la interrupción de la THS, la masa ósea se pierde al mismo ritmo que las mujeres no tratadas.
En el estudio LIFT, tibolona redujo el número de mujeres (media edad 68 años) con una nueva fractura vertebral en comparación con placebo durante 3 años de tratamiento (ITT Tibolona vs placebo odds ratio 0,57; 95% IC 0,42 – 0,78).

Tras dos años de tratamiento con tibolona (2,5 mg), el incremento de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar fue de 2,6 ± 3,8%. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron la DMO en la zona lumbar durante el tratamiento fue del 76%. Un segundo estudio confirmó estos resultados.
Tibolona (2,5 mg) también tiene un efecto en la DMO de la cadera. En un estudio, el incremento tras dos años fue de 0,7 ± 3,9% en el cuello femoral y de 1,7 ± 3,0% en la cadera total. El porcentaje de mujeres que mantuvo o aumentó la DMO en la zona de la cadera fue del 72,5%. Un segundo estudio mostró que el incremento tras dos años fue de 1,3 ± 5,1% en la zona femoral y de 2,9 ± 3,4% en la cadera total. El porcentaje de mujeres que mantuvo o aumentó la DMO en el zona de la cadera fue del 84,7%.

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 y biotransformación
Tras la administración oral, tibolona se absorbe rápida y extensamente. Debido a su rápido metabolismo, los niveles plasmáticos de tibolona son muy bajos. Por ello, algunos parámetros farmacocinéticos no se pudieron determinar. Los niveles plasmáticos de los metabolitos 3α-OH y de 3β-OH son superiores pero no se produce acumulación.

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos de tibolona 2,5 mg comprimidos

	Tibolona		**Metabolito 3α-OH**		**Metabolito 3β-OH**		**Δ 4 Isómero**	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
$C_{máx}$ (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

C_{media}	-	-	-	1,88	-	-	-	-
$T_{máx}$ (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)	-	-	52,23	44,73	16,23	9,20	-	-

SD = dosis única; MD = dosis múltiple

Eliminación

La excreción de tibolona se realiza principalmente en forma de metabolitos conjugados (principalmente sulfatados). Parte del compuesto administrado se excreta por orina, pero la mayoría se elimina por heces. El consumo de alimentos no tiene efectos significativos en la absorción total.

Otras poblaciones especiales
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

Tibicare contiene:
- Lactosa monohidrato
- Manitol
- Almidón de patata
- Estearato de magnesio

Palmitato de ascorbilo

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister transparente de PVC-Alu en diferentes tamaños: cajas conteniendo blisters con 1, 3 o 6 blisters con 28 ó 30 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

Procare Health Iberia, S.L.
Avda. Miguel Hernández 21, Bajo
46450 Benifaió (Valencia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81026

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

Junio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2023

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios