

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:

Tobe Comprimidos Recubiertos 2,5 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA:**Composición de Tobe:**

Cada comprimido recubierto contiene:

- Tibolona 2,5 mg
- Excipientes: Almidón de maíz, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, colorante FD&C rojo N° 40 lacado, ascorbato de sodio, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco.

3. FORMA FARMACÉUTICA:

Comprimidos Recubiertos.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:**4.1. Indicaciones terapéuticas.**

- ~~• Tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas, después de más de un año de la menopausia.~~
- ~~• Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas en el futuro que no toleran otros productos medicinales aprobados para la prevención de la osteoporosis, o tienen contraindicaciones para los mismos.~~
- Tratamiento de los síntomas de deficiencia estrógenica en mujeres postmenopáusicas, después de más de un año de la menopausia. Las mujeres mayores de 60 años de edad sólo deberán comenzar el tratamiento con Tibolona si no toleran otros productos medicinales aprobados para el tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica, o tienen contraindicaciones para los mismos.
- Prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas en el futuro que no toleran otros productos medicinales aprobados para la prevención de la osteoporosis, o tienen contraindicaciones para los mismos.

NOTA:

Para todas las mujeres, la decisión de recetar tibolona deberá basarse en una evaluación de los riesgos generales de la paciente individual y, en especial si son mayores de 60 años, se deberá considerar el riesgo de accidente vascular encefálico (ver puntos 4.4 y 4.8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

4.2. Posología y modo de administración.

La dosis es de un comprimido por día. No se requiere ajuste de la dosis para mujeres ancianas. Los comprimidos deben ingerirse con agua u otra bebida, preferentemente a la misma hora del día.

Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se deberá utilizar la dosis mínima eficaz durante el tiempo mínimo (ver también Punto 4.4).

No se deberá agregar un progestágeno por separado al tratamiento con Tobe.

Comienzo del tratamiento con TOBE

Las mujeres que experimentan menopausia natural deberán iniciar el tratamiento con Tobe por lo menos 12 meses después de su última menstruación natural. En el caso de menopausia quirúrgica, el tratamiento con Tobe puede comenzar inmediatamente.

Cualquier sangrado genital irregular/no programado, ya sea que reciba o no Terapia Hormonal de la Menopausia (THM), deberá ser investigado para excluir una neoplasia maligna antes de comenzar el tratamiento con Tobe (ver punto 4.3).

Cambio desde un preparado de Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) secuencial o combinado continuo

Si se cambia desde un preparado de TRH secuencial, el tratamiento con Tobe deberá iniciarse el día posterior a la finalización del régimen anterior. Si se cambia desde un preparado de TRH combinado continuo, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Dosis omitidas

Una dosis omitida debe ingerirse tan pronto se note la omisión, a menos que hayan pasado más de 12 horas. En este último caso, la dosis omitida deberá saltarse y la próxima dosis deberá ingerirse a la hora habitual. La omisión de una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado o manchado genital inesperado.

4.3. Contraindicaciones.

- Embarazo y lactancia.
- Conocimiento, antecedentes o sospecha de cáncer de mama - Tibolona aumentó el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en un estudio controlado con placebo.
- Conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes (por Ej., cáncer de endometrio).
- Sangrado genital no diagnosticado.
- Hiperplasia endometrial no tratada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

- Antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis de venas profundas, embolia pulmonar).
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo, proteína C, proteína S, o deficiencia de antitrombina, ver sección 4.4).
- Cualquier antecedente de tromboembolia arterial [por Ej., angina, infarto de miocardio, accidente vascular encefálico (AVE) o ataque isquémico transitorio (AIT)].
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras no se normalicen las pruebas de la función hepática.
- Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de Tobe.
- Porfiria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso.

En el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, sólo se deberá iniciar Tobe para los síntomas que afectan adversamente la calidad de vida. En todos los casos, se deberá realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios por lo menos una vez al año y se deberá continuar con Tobe sólo en la medida en que el beneficio sea superior al riesgo.

Para cada mujer los riesgos de accidente vascular encefálico, de cáncer de mama y, en mujeres con útero intacto, de cáncer de endometrio (ver a continuación y punto 4.8) deberán ser evaluados cuidadosamente en términos de su respuesta al tratamiento y morbilidad, a la luz de sus factores de riesgo individuales y teniendo en cuenta la frecuencia y las características de ambos cánceres y del accidente vascular encefálico en términos de su respuesta al tratamiento, morbilidad y mortalidad.

Es limitada la evidencia sobre los riesgos asociados con la TRH o tibolona en el tratamiento de la menopausia prematura. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes, el equilibrio entre los beneficios y los riesgos para estas mujeres pueden ser más favorables que en las mujeres mayores.

Examen médico/seguimiento:

- Antes de iniciar o reinstituir la TRH o tibolona, se deberá confeccionar una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (incluyendo el ginecológico y el mamario) deberá ser orientado por dichos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos, cuya frecuencia y naturaleza se adaptarán a cada mujer. Se deberá informar a la paciente acerca de qué cambios en la mama deberán ser informados a su médico o matrona (ver a continuación, 'Cáncer de mama'). Las exploraciones, incluyendo las herramientas de imágenes apropiadas, por ejemplo, mamografía, debe llevarse a cabo de acuerdo con las prácticas de detección aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de la paciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

Condiciones que requieren supervisión:

- Si se presenta cualquiera de las siguientes condiciones, si ha ocurrido anteriormente, y/o se han agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente deberá ser supervisada cuidadosamente. Se deberá tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Tobe, en particular:
 - Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
 - Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver más adelante)
 - Factores de riesgo para tumores estrógeno-dependientes, por Ej., familiar en primer grado para cáncer de mama
 - Hipertensión
 - Trastornos hepáticos (por Ej., adenoma hepático)
 - Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
 - Colelitiasis
 - Migraña o cefalea (severa)
 - Lupus Eritematoso Sistémico
 - Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante)
 - Epilepsia
 - Asma
 - Otosclerosis

Razones para un inmediato abandono de la terapia:

La terapia deberá ser discontinuada en el caso que una contraindicación sea descubierta y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Cefalea tipo migrañosa de comienzo reciente

Hiperplasia y carcinoma endometrial

- Los datos disponibles de estudios controlados aleatorizados son contradictorios; sin embargo, los estudios observacionales demostraron consistentemente que las mujeres a las que se receta Tibolona en la práctica clínica normal, tienen mayor riesgo de diagnóstico de cáncer de endometrio (ver Punto 4.8). En estos estudios, el riesgo aumentaba cuanto mayor era el tiempo de uso. La tibolona aumenta el grosor de la pared endometrial, determinado mediante ecografía transvaginal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

- Durante los primeros meses de tratamiento puede ocurrir sangrado inesperado y manchado inesperado (ver punto 5.1). Se deberá recomendar a las mujeres que informen cualquier sangrado inesperado o manchado inesperado si éste aún persiste después de 6 meses de tratamiento, si comienza después de este período, o si continúa después de haber interrumpido el tratamiento. La mujer deberá ser derivada para un estudio ginecológico, el cual probablemente incluya una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

Cáncer de mama

- La evidencia con respecto al cáncer de mama asociado con la tibolona es poco concluyente. El Estudio del Millón de Mujeres (MWS) identificó un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de la dosis de 2,5 mg. Este riesgo apareció con pocos años de uso y aumentó durante la ingesta, y retornó al nivel basal pocos años (como máximo cinco años) después de interrumpir el tratamiento, ver punto 4.8. Estos resultados no pudieron ser confirmados en un estudio que utilizó la Base de Datos de investigaciones de Médicos Clínicos.

Cáncer de ovarios

- El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. A largo plazo (al menos 5-10 años) el uso de productos de TRH solo con estrógeno se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario (ver sección 4.8). Algunos estudios incluyendo el estudio Women's Health Initiative (WHI) sugieren que el uso a largo plazo de la TRH combinada puede conferir un riesgo similar, o ligeramente menor (ver sección 4.8). En el Estudio del Millón de Mujeres, se demostró que el riesgo relativo de cáncer de ovario con el uso de tibolona fue similar al riesgo asociado con el uso de otros tipos de terapia de reemplazo hormonal.

Tromboembolia venosa

- La TRH con estrógeno, o con estrógeno y progestágeno, se asoció con un riesgo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La ocurrencia de un evento de este tipo es más probable en el primer año de TRH que más tarde (ver sección 4.8). En un estudio epidemiológico utilizando una base de datos del Reino Unido, el riesgo de TEV en asociación con tibolona fue menor que el riesgo asociado a TRH convencional, pero sólo una pequeña proporción de mujeres eran usuarias de tibolona en ese momento y no se puede excluir un pequeño aumento en el riesgo en comparación con el no uso.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

- Los pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de TEV y la TRH o tibolona puede aumentar este riesgo. Por lo tanto, la TRH está contraindicada en estos pacientes (ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC >30 kg/m²) período posparto/embarazo, 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, es necesario considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. Cuando la inmovilización prolongada es probable después de una cirugía programada, se recomienda suspender temporalmente la TRH 4 a 6 semanas antes de la cirugía. No se deberá reiniciar el tratamiento hasta que la mujer vuelva a moverse por completo.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, la detección se puede ofrecer después de asesorar cuidadosamente con respecto a sus limitaciones (solo una proporción de defectos trombofílicos son identificados por detección). Si un defecto trombofílico se identifica que segrega con trombosis en miembros de la familia o si el defecto es "grave" (por ejemplo, antitrombina, deficiencia de proteína S, o de proteína C o una combinación de defectos) la TRH o tibolona está contraindicada.
- Mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante requieren una consideración cuidadosa de la relación riesgo-beneficio respecto del uso de la TRH o de tibolona.
- Si se desarrolla TEV después de iniciar el tratamiento, el medicamento debe interrumpirse. Se debe informar a los pacientes que deben ponerse en contacto inmediatamente con su médico si perciben un posible síntoma tromboembólico (por ejemplo, hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Arteriopatía coronaria (AC)

- No hay evidencias de ensayos controlados aleatorizados de protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin AC que recibieron TRH de estrógeno-progestágeno combinados o solo estrógeno. En un estudio epidemiológico utilizando la GPRD no se encontró evidencia de la protección contra el infarto de miocardio en las mujeres posmenopáusicas que recibieron tibolona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

Accidente Vascular Encefálico (AVE)

- La tibolona aumenta el riesgo de AVE isquémico desde el primer año de tratamiento (ver punto 4.8). El riesgo basal de AVE depende considerablemente de la edad y por lo tanto el efecto de la tibolona también aumenta con la edad.

Otras condiciones

- Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deberán tomar este medicamento.
- Tobe no debe ser utilizado como anticonceptivo.
- El tratamiento con Tobe produce una disminución dosis-dependiente marcada en los niveles de colesterol HDL (de -16,7% con una dosis de 1,25 mg a -21,8% para la dosis de 2,5 mg después de 2 años). Los niveles de triglicéridos totales y lipoproteína(a) también disminuyeron. La disminución en los niveles de colesterol total y C-VLDL no fue dosis-dependiente. Los niveles de C-LDL no cambiaron. Aún se desconoce la implicancia clínica de estos hallazgos.
- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto las pacientes con disfunción cardíaca o renal deberán ser observadas cuidadosamente.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deberán ser seguidas cuidadosamente durante la terapia estrogénica (TE) o la TRH, debido a que con la TE en esta condición se han informado casos raros de aumentos importantes de los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis.
- El tratamiento con Tobe produce un descenso mínimo de los niveles de la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) y T4 total. Los niveles de T3 no se modifican. Tobe reduce el nivel de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), mientras que los niveles de la globulina transportadora de corticoide (CBG) y de cortisol circulante no se ven afectados.
- El uso de TRH no mejora la función cognitiva. Existe alguna evidencia de aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que después de los 65 años comienzan a usar TRH continua combinada o de estrógeno solo.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Debido a que Tobe puede aumentar la actividad fibrinolítica de la sangre, puede intensificar el efecto de los anticoagulantes, lo que fue demostrado con la administración de warfarina. Por lo tanto, se deberá tener cuidado y controlar durante el uso simultáneo de Tobe y anticoagulantes, en especial cuando se inicia o discontinúa el tratamiento concomitante con Tobe, si fuera necesario la dosis de warfarina debiera ser ajustada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

Existe información limitada respecto de interacciones farmacocinéticas con tibolona. Un estudio in vivo demostró que el tratamiento simultáneo con tibolona afecta en grado moderado la farmacocinética del sustrato para la 3A4 del citocromo P450, midazolam. Sobre esta base, se podrían esperar interacciones farmacológicas con otros sustratos de la CYP3A4.

Compuestos tales como los barbitúricos, carbamazepina, hidantoínas y rifampicina que inducen CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de tibolona y por tanto afectar su efecto terapéutico.

Preparaciones a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos a través de CYP3A4.

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

4.6 Embarazo y lactancia

Tobe está contraindicado durante el embarazo (ver punto 4.3). Si durante el uso de Tobe se produce un embarazo, el tratamiento deberá ser interrumpido inmediatamente. No existen datos clínicos disponibles sobre exposición durante el embarazo para Tobe.

Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver Punto 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Tobe está contraindicado durante la lactancia (ver punto 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

Se desconoce que Tobe tenga efectos sobre el estado de alerta y la concentración.

4.8 Efectos no deseados

Este punto describe los efectos no deseados que se registraron en 21 estudios controlados con placebo (incluido el estudio LIFT) en 4.079 mujeres que recibieron dosis terapéuticas (1,25 ó 2,5 mg) de tibolona 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 los efectos no deseados que ocurrieron con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico durante el tratamiento con tibolona que con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

Tabla 1. Efectos no deseados de Tobe

Clase sistema-órgano	Comunes >1%, <10%	Poco comunes >0,1%, <1%
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal bajo	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Crecimiento anormal de pelo	Acné
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Secreción vaginal Engrosamiento del endometrio Sangrado posmenopáusico Sensibilidad dolorosa en las mamas Prurito genital Candidiasis vaginal Sangrado vaginal Dolor pélvico Displasia cervical Secreción genital Vulvovaginitis	Molestia en las mamas Infección fúngica Micosis vaginal Dolor en los pezones
Investigaciones	Aumento de peso Frotis cervical anormal*	

* La mayoría consistió en cambios benignos. La patología cervical (carcinoma cervical) no aumentó con tibolona en comparación con placebo

En el uso en el mercado, otros efectos no deseados observados incluyen: mareos, erupción, prurito, dermatosis seborreica, cefalea, migraña, trastornos de la visión (incluyendo visión borrosa), malestar gastrointestinal, depresión, edema, efectos sobre el sistema músculo-esquelético como artralgia o mialgia y cambios en las variables de la función hepática.

Cáncer de mama

- Se reportó un riesgo de aumento hasta 2 veces de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que toman la terapia de estrógeno- progestágeno combinados durante más de 5 años.
- Cualquier aumento del riesgo en las usuarias de terapia de estrógeno solo y tibolona es sustancialmente menor que el observado en las usuarias de estrógenos combinados con progestágenos.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4).
- Se presentan los resultados del estudio epidemiológico más grande (MWS).

Tabla 2 Estudio del Millón de Mujeres – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de uso. (¹).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

Rango de edad (años)	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de TRH por un período mayor a 5 años	Relación de riesgo y 95% CI #	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de TRH por más de 5 años (IC del 95%)
TRH son con Estrógenos			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Estrógeno-progestágeno combinado			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolona			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
#Cociente de riesgos general. La razón de riesgo no es constante, sino que se incrementará con el aumento de la duración del uso.			

Cáncer de endometrio

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero no usando TRH o tibolona.

El estudio aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó mujeres que no habían sido evaluadas para detectar anomalías endometriales al inicio, y que por lo tanto reflejaba la práctica clínica, identificó el máximo riesgo de cáncer de endometrio (estudio LIFT, media de edad 68 años)⁽¹⁾. En este estudio no se diagnosticaron casos de cáncer de endometrio en el grupo placebo (n = 1.773) después de 2,9 años en comparación con 4 casos de cáncer de endometrio en el grupo tibolona (n = 1.746). Esto corresponde a un diagnóstico de 0,8 casos adicionales de cáncer de endometrio de cada 1.000 mujeres que utilizaron tibolona durante un año en este estudio (ver punto 4.4).

Accidente Vascular Encefálico (AVE)

- El riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico no depende de la edad o de la duración de uso, pero a medida que el riesgo basal es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular isquémico en mujeres que usan TRH o tibolona aumenta con la edad, ver sección 4.4.
- Un estudio aleatorizado controlado de 2,9 años de duración estimó un aumento de 2,2 veces el riesgo de AVE en mujeres (media de edad 68 años) que utilizaban 1,25 mg de tibolona (28/2.249) en comparación con placebo (13/2.257). En su mayoría (80%), los AVE fueron isquémicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

- El riesgo basal de AVE depende firmemente de la edad. Por lo tanto, se estima que la incidencia basal durante un período de 5 años es de 3 de cada 1.000 mujeres de 50-69 años de edad y de 11 de cada 1.000 en mujeres de 60-69 años de edad.
- Para mujeres que usan tibolona durante 5 años, la cantidad de casos adicionales esperados sería de 4 cada 1.000 usuarias de 50-59 años de edad y de 13 cada 1.000 usuarias de 60-69 años de edad.

Se han informado otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento con estrógeno-progestágeno:

- El uso a largo plazo de TRH con estrógeno solo y estrógeno-progestágeno combinado se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. En el estudio del Millón de Mujeres de TRH por 5 años resultó en 1 caso adicional por cada 2.500 usuarias. Este estudio mostró que el riesgo relativo de cáncer de ovario con tibolona era similar al riesgo con otros tipos de TRH.
- La TRH está asociada con un aumento de 1,3 a 3 veces de riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La ocurrencia de un evento de este tipo es más probable en el primer año de uso de la TRH (ver sección 4.4). Los resultados de los estudios WHI se presentan a continuación:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

Estudios WHI – Riesgo adicional de VTE sobre 5 años de uso⁽¹⁾.

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años.	Relación de riesgo y 95% CI	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de TRH
Solo estrógenos orales *4			
50-65	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (3-10)
Estrógeno- progestágeno combinado Oral			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1-13)

4* Estudio en mujeres sin útero

- El riesgo de enfermedad coronaria se incrementa ligeramente en usuarias de TRH de estrógeno-progestágeno combinada sobre la edad de 60 (ver sección 4.4). No hay evidencia que sugiere que el riesgo de infarto de miocardio con tibolona es diferente al riesgo con otra terapia de reemplazo hormonal.
- Enfermedad de la vesícula
- Trastornos cutáneos y subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Probable demencia sobre la edad de 65 años (ver sección 4.4)

4.9 Sobredosis

La toxicidad aguda de tibolona en animales es muy baja. Por lo tanto, no se esperan síntomas tóxicos, incluso cuando se ingieran varios comprimidos simultáneamente. En casos de sobredosis aguda pueden ocurrir náuseas, vómitos y sangrado vaginal. No se conoce un antídoto específico. De ser necesario, puede administrarse tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

BIOEQUIVALENCIA: ESTE PRODUCTO FARMACÉUTICO HA DEMOSTRADO EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: G03CX01

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

Luego de la administración oral, la tibolona se metaboliza rápidamente en tres compuestos, los cuales contribuyen al perfil farmacodinámico de Tobe. Dos de los metabolitos (3 α -OH-tibolona y 3 β -OH-tibolona) tienen actividades estrogénicas, mientras que el tercer metabolito (isómero Δ 4 de la tibolona) tiene actividades progestagénicas y androgénicas.

Tobe reemplaza la pérdida de la producción de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, y alivia los síntomas menopáusicos. Tobe previene la pérdida ósea luego de la menopausia o la ovariectomía.

Información de los estudios clínicos realizados con Tobe:

- Alivio de los síntomas de deficiencia estrogénica
 - Por lo general, el alivio de los síntomas menopáusicos ocurre desde las primeras semanas de tratamiento.
- Efectos sobre el endometrio y los patrones de sangrado
 - Se informó hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en pacientes tratadas con tibolona (ver puntos 4.4 y 4.8).
 - Se informó amenorrea en el 88% de las mujeres que utilizaron tibolona 2,5 mg después de 12 meses de tratamiento. Se informó sangrado por disrupción y/o manchado en el 32,6% de las mujeres durante los primeros 3 meses de tratamiento, y en el 11,6% de las mujeres después de 11-12 meses de uso.
- Prevención de la osteoporosis
 - La deficiencia estrogénica en la menopausia está asociada con mayor recambio óseo y deterioro de la masa ósea. La protección parece ser efectiva mientras continúa el tratamiento. Luego de la discontinuación de la TRH, la masa ósea se pierde a una velocidad similar a la observada en mujeres no tratadas.
 - En el estudio LIFT, la tibolona redujo la cantidad de mujeres (media de edad 68 años) con fracturas vertebrales nuevas en comparación con el placebo durante los 3 años de tratamiento (ITT: riesgo relativo tibolona/placebo 0,57; IC_{95%}: 0,42 a 0,78).
 - Después de 2 años de tratamiento con Tobe (2,5 mg), el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar fue de $2,6 \pm 3,8\%$. El porcentaje de mujeres que conservó o aumentó la DMO de la zona lumbar durante el tratamiento fue del 76%. Un segundo estudio confirmó estos resultados.
 - Tobe (2,5 mg) también tuvo un efecto sobre la DMO de la cadera. En un estudio, su aumento después de 2 años fue del $0,7 \pm 3,9\%$ en el cuello del fémur y del $1,7\% \pm 3,0\%$ en cadera total. El porcentaje de mujeres que conservaron o aumentaron la DMO en la zona de la cadera durante el tratamiento fue del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

72,5%. Un segundo estudio demostró que el aumento después de 2 años fue del $1,3 \pm 5,1\%$ en el cuello del fémur y del $2,9 \pm 3,4\%$ en cadera total. El porcentaje de mujeres que conservaron o aumentaron la DMO en la zona de la cadera durante el tratamiento fue del 84,7%

- Efectos sobre la mama
- En los estudios clínicos, la densidad mamográfica no aumenta en las mujeres tratadas con Tobe en comparación con placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración oral, la tibolona se absorbe rápida y completamente. Debido a su metabolismo, los niveles plasmáticos de la tibolona son muy bajos. Los niveles plasmáticos del isómero $\Delta 4$ también son muy bajos. Por lo tanto, algunos de los valores de las variables farmacocinéticas no pudieron ser determinados. Los niveles máximos de los metabolitos 3α -OH y 3β -OH en el plasma son más elevados pero no se observa acumulación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TOBE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (TIBOLONA)

Tabla 2. Variables farmacocinéticas de Tobe (2,5 mg)

	Tibolona		Metabolito 3a-OH		Metabolito 3P-OH		Isómero 64	
	DU	DM	DU	DM	DU	DM	DU	DM
C _{max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C _{Promedio}	-	-	-	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	-	-	-	-
ABC ₀₋₂₄ (ng/ml.h)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

DU =dosis únicas; DM = dosis múltiples

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

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

Se halló que las variables farmacocinéticas para la tibolona y sus metabolitos son independientes de la función renal.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En estudios realizados en animales, la tibolona tuvo actividades antifertilidad y de toxicidad embrionaria en virtud de sus propiedades hormonales. La tibolona no fue teratogénica en ratones y ratas. Se observó potencial teratogénico en conejos con dosis casi abortivas (ver Punto 4.6). La tibolona no es genotóxica en condiciones *in vivo*. Si bien se observó un efecto carcinogénico en ciertas razas de rata (tumores hepáticos) y ratón (tumores en la vejiga), la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta.

(¹) Referencia: agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Folleto técnico Boltin 2,5 mg (Tibolona);
<https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>; (oct.2018).