

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tibocina 2,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: 2,5 mg di tibolone

Eccipienti con effetti noti:

ogni compressa contiene 71,06 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse da bianche a biancastre, rotonde e piatte, dal diametro di circa 6 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dei sintomi da deficit di estrogeni nelle donne in post-menopausa, dopo più di un anno dalla menopausa.
- Prevenzione dell'osteoporosi in donne in post-menopausa, ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni ad altri medicinali autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi.

Per tutte le donne, la decisione di prescrivere tibolone deve essere basata su una valutazione dei rischi individuali complessivi della paziente e, in particolare nelle donne di età superiore ai 60 anni, si deve tenere in considerazione il rischio di ictus (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e anziani

La dose è di una compressa al giorno senza interruzioni. Nelle pazienti anziane non è necessario alcun aggiustamento della dose. Per iniziare e continuare il trattamento dei sintomi della post-menopausa, deve essere usata la dose minima efficace, per il minor tempo possibile (vedere anche il paragrafo 4.4).

Al trattamento con tibolone non deve essere aggiunto un progestinico.

Iniziare la terapia con Tibocina

Per il trattamento dei sintomi vasomotori e la prevenzione dell'osteoporosi

- Le donne con menopausa naturale devono iniziare il trattamento con Tibocina almeno 12 mesi dopo l'ultimo ciclo mestruale spontaneo.
- Le donne con menopausa indotta chirurgicamente possono iniziare il trattamento con Tibocina immediatamente.
- Le donne in trattamento con analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), ad esempio, per l'endometriosi, possono iniziare il trattamento con Tibocina immediatamente.

Prima di iniziare il trattamento con Tibocina deve essere effettuata una valutazione di qualsiasi sanguinamento vaginale irregolare/inatteso, sia nell'ambito della terapia ormonale sostitutiva (TOS) che al di fuori di essa, per il quale non vi sia una causa accertata (vedere paragrafo 4.3).

Passaggio da una terapia ormonale sostitutiva (TOS) combinata sequenziale o continua

Se la donna proviene da una TOS con un preparato sequenziale, il trattamento con Tibocina deve iniziare il giorno dopo il completamento della terapia precedente. Se la donna proviene da una TOS con un preparato combinato continuo, il trattamento può iniziare in qualunque momento.

Dimenticanza di una dose

La dose dimenticata deve essere presa non appena ci si ricordi di farlo, a meno che non siano trascorse più di 12 ore dall'ora solita di assunzione. In quest'ultima circostanza, la dose dimenticata non deve essere presa e la compressa successiva deve essere assunta alla solita ora.

La dimenticanza di una compressa può aumentare la possibilità di emorragia episodica e spotting.

Popolazione pediatrica

Non pertinente

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere ingerite senza masticarle, con un po' d'acqua o altra bevanda, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.

4.3 Controindicazioni

- Gravidanza ed allattamento.
- Cancro della mammella accertato, pregresso o sospetto - in uno studio controllato con placebo, tibolone ha aumentato il rischio di recidiva del cancro alla mammella.
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati o sospetti (ad es. carcinoma endometriale).
- Sanguinamento genitale non diagnosticato.
- Iperplasia endometriale non trattata.
- Tromboembolia venosa in atto o pregressa (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare).
- Patologie trombofiliche note (ad es. carenza di proteina C, di proteina S, o di antitrombina, vedere paragrafo 4.4).
- Storia di malattia tromboembolica arteriosa (ad es. angina, infarto del miocardio, ictus o Attacco Ischemico Transitorio, TIA).
- Epatopatia acuta o storia di epatopatia, finché gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Porfiria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, il tibolone deve essere iniziato solo nel caso in cui i sintomi influenzino sfavorevolmente la qualità della vita. In ogni caso, un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici deve essere effettuata almeno annualmente e il tibolone deve essere continuato solo fino a quando il beneficio ottenuto sia superiore al rischio. L'evidenza riguardante il rischio associato con TOS nel trattamento della menopausa prematura è limitata. Tuttavia, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto tra benefici e rischi per queste donne può essere più favorevole rispetto alle donne più anziane. Il rischio di ictus, di cancro della mammella e, nelle donne non isterectomizzate, di cancro dell'endometrio (vedere di seguito e paragrafo 4.8) deve essere attentamente valutato per ogni singola donna, alla luce dei fattori di rischio individuali e tenendo in considerazione la frequenza e le caratteristiche di entrambe le forme di cancro e dell'ictus, in termini di responsività al trattamento, morbilità e mortalità.

Esame medico e controlli successivi

Prima di iniziare o riprendere una TOS o tibolone deve essere eseguita da parte del medico un'anamnesi familiare e personale completa. Deve inoltre essere eseguita una visita generale (incluso l'esame di pelvi e seno), guidata dalla storia clinica e dalle controindicazioni ed avvertenze per l'uso. Durante il trattamento, sono raccomandati controlli clinici periodici di natura e frequenza adattate al singolo caso. Consigliare alle pazienti di riferire al medico o all'infermiera ogni cambiamento nel seno (vedere di seguito "Cancro della mammella"). Devono essere

eseguite indagini cliniche, inclusa un'appropriate diagnostica per immagini come ad esempio la mammografia, in linea con i protocolli clinici correntemente accettati ed adattati alle necessità cliniche del singolo caso.

Condizioni che richiedono una particolare supervisione

Nel caso una delle seguenti condizioni sia presente, o sia stata presente in passato, e/o si sia aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere seguita attentamente. Si tenga in considerazione che queste condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Tibocina, in particolare:

- Leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad esempio ereditarietà di primo grado per il cancro della mammella.
- Ipertensione
- Epatopatie (es. adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- Colelitiasi
- Emicrania o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistemico
- Anamnesi positiva per iperplasia endometriale (vedere di seguito)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi

Indicazioni per un'immediata sospensione del trattamento

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso nel caso venga evidenziata una controindicazione e nei seguenti casi:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica
- Aumento significativo della pressione arteriosa
- Insorgenza di cefalea di tipo emicranico.

Tromboembolia venosa

- La TOS a base di estrogeni o estrogeno-progestinici è associata ad un aumento del rischio di 1,3-3 volte di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), cioè trombosi venosa profonda od embolia polmonare. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).
- Pazienti con stati trombofilici accertati hanno un aumento del rischio di TEV e la TOS o il tibolone possono aumentare questo rischio. Pertanto la TOS è controindicata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio di TEV generalmente riconosciuti includono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, gli interventi di chirurgia maggiore, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI > 30 kg/m²), la gravidanza/il periodo postpartum, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non vi è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.
Come in tutti i pazienti che sono nel periodo post-operatorio, è necessario che siano prese in considerazione le misure profilattiche per prevenire gli episodi di TEV post-operatoria. Se un'immobilizzazione prolungata deve seguire un intervento di chirurgia elettiva, si raccomanda se possibile la sospensione temporanea della TOS o del tibolone 4-6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non deve essere ripreso fino a completa mobilizzazione della paziente.
- In donne che non hanno una storia personale di TEV ma con un familiare di primo grado con una storia di trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo un'attenta consulenza sui suoi limiti (soltanto una proporzione di difetti trombofilici sono identificati tramite lo screening). Se nei familiari è identificato un difetto trombofilico che segrega con trombosi o se il difetto è "grave" (ad es., deficit di antitrombina, di proteina S, o di proteina C o una combinazione di difetti) la TOS o il tibolone sono controindicati.
- Le donne che sono già in terapia anticoagulante cronica richiedono un'attenta valutazione del rapporto beneficio-rischio di un uso di TOS o di tibolone.

RCP TIBOCINA

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Se si sviluppa una tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia, il medicinale deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvertite di mettersi immediatamente in contatto con il medico in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolia venosa (es. gamba gonfia e dolente, improvviso dolore toracico, dispnea).
- In uno studio epidemiologico che usava un database del Regno Unito, il rischio di TEV in associazione con tibolone era più basso rispetto al rischio associato con la TOS convenzionale, ma soltanto una piccola proporzione di donne usava correntemente tibolone e non può essere escluso un piccolo aumento del rischio rispetto al non uso.

Iperplasia e carcinoma dell'endometrio

I dati disponibili ottenuti da studi clinici controllati e randomizzati sono contraddittori; tuttavia, studi osservazionali hanno consistentemente mostrato che le donne alle quali è prescritto il tibolone nella pratica clinica normale presentano un rischio aumentato di aver diagnosticato un cancro dell'endometrio (vedere paragrafo 4.8). In questi studi il rischio aumentava all'aumentare della durata d'uso. Il tibolone aumenta lo spessore della parete dell'endometrio, misurato con ecografia trans vaginale.

Durante i primi mesi di trattamento possono verificarsi emorragia episodica e/o spotting (vedere paragrafo 5.1). Le donne devono essere avvisate di riferire qualunque emorragia episodica o spotting che fosse ancora presente dopo 6 mesi di trattamento, che cominci dopo questo periodo o che continui una volta che il trattamento è stato interrotto. La donna deve essere inviata ad un controllo ginecologico che includa, possibilmente, la biopsia dell'endometrio, per escludere forme maligne dell'endometrio.

Cancro della mammella

L'evidenza rispetto al rischio di cancro della mammella in associazione con il tibolone non è conclusiva. Il Million Women Study (MWS), ha identificato un significativo aumento del rischio di cancro alla mammella in associazione all'impiego di una dose di 2,5 mg. Il rischio è divenuto apparente entro pochi anni dall'uso ed è aumentato con la durata dell'assunzione, tornando invece ai valori di base nell'arco di qualche anno (al massimo cinque), dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Non è stato possibile confermare questi risultati in uno studio riferito al General Practice Research Database (GPRD).

Cancro ovarico

Il cancro ovarico è molto più raro del cancro della mammella. L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o di estrogeni più progestinici; tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce nel tempo dopo l'interruzione di essa. Alcuni ulteriori studi, compreso lo studio Women's Health Initiative (WHI), suggeriscono che l'uso di TOS combinata può essere associato a un rischio simile, o un rischio leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8). Nel Million Women Study è stato mostrato che il rischio relativo di cancro ovarico con l'uso di tibolone era simile al rischio associato con l'uso di altri tipi di TOS.

Patologia cardiaca coronarica (CAD)

Studi clinici randomizzati controllati non hanno evidenziato alcuna protezione nei confronti dell'infarto del miocardio in donne con o senza presenza di CAD che ricevevano una TOS a base di estrogeni-progestinici o soltanto di estrogeni. In uno studio epidemiologico che usava il GPRD non è stata trovata alcuna evidenza di protezione nei confronti dell'infarto del miocardio in donne in post-menopausa che ricevevano tibolone.

Ictus ischemico

Il tibolone aumenta il rischio di ictus ischemico dal primo anno di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di base di ictus è fortemente correlato all'età e quindi l'effetto del tibolone è maggiore con l'aumentare dell'età.

Altre condizioni

- Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

- Tibocina non è per uso contraccettivo.
- Il trattamento con tibolone induce una marcata diminuzione dose-dipendente dei livelli di colesterolo-HDL (da -16,7% con la dose di 1,25 mg a -21,8% con la dose da 2,5 mg dopo due anni). Anche i livelli di trigliceridi totali e lipoproteina(e) sono risultati ridotti. La diminuzione dei livelli di colesterolo totale e colesterolo VLDL-C non è risultata dose dipendente. I livelli di LDL-C sono risultati immutati. Le implicazioni cliniche di questi risultati non sono note.
- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica e, pertanto, le pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere accuratamente monitorate.
- Le donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite attentamente durante la terapia con estrogeni da soli o con la TOS poiché sono stati segnalati rari casi di pancreatite conseguente ad un notevole aumento dei trigliceridi plasmatici in donne con preesistente ipertrigliceridemia sottoposte a terapia con estrogeni.
- Il trattamento con tibolone provoca una lieve diminuzione della tireoglobulina (TBG) e del T4 totale. I livelli di T3 risultano inalterati. Tibocina riduce inoltre i livelli di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), ma non influenza quelli della globulina legante l'ormone corticoide (CBG) e il cortisolo circolante.
- L'uso di TOS non migliora la funzione cognitiva. Vi è una qualche evidenza di aumentato rischio di probabile demenza in donne che hanno iniziato un trattamento combinato o una TOS a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché il tibolone può aumentare l'attività fibrinolitica del sangue, esso può aumentare l'effetto degli anticoagulanti. Questo effetto è stato dimostrato con il warfarin. Pertanto, le donne trattate contemporaneamente con Tibocina e warfarin devono essere attentamente monitorate soprattutto quando si inizia o si interrompe un trattamento concomitante con Tibocina. Se necessario, si deve aggiustare la dose di warfarin.

Le informazioni sulle interazioni farmacocinetiche con tibolone sono limitate. Uno studio *in vivo* ha mostrato che il trattamento concomitante con tibolone influenza moderatamente la farmacocinetica del midazolam, un substrato 3A4 del citocromo P450. Sulla base di questo dato, ci si può aspettare un'interazione con altri substrati CYP3A4.

Dati *in vitro* sul metabolismo indicano che tibolone e i suoi metaboliti possono inibire CYP2C9, un enzima P450. Grande cautela deve essere usata in caso di associazione di tibolone con altri medicinali metabolizzati dal CYP2C9. Questo vale soprattutto per i medicinali con intervalli terapeutici stretti come warfarin, fenitoina e tolbutamide.

Non sono stati studiati gli effetti di inibizione o induzione del metabolismo del tibolone. A causa del profilo complesso della sostanza, che include diversi metaboliti con effetti diversi, l'effetto di inibizione o induzione del metabolismo del tibolone non può essere previsto. Tuttavia, devono essere considerate su base teorica le seguenti potenziali interazioni:

- Composti che inducono enzimi quali barbiturici, carbamazepina, idantoina e rifampicina possono aumentare il metabolismo di tibolone e di conseguenza influire sul suo effetto terapeutico.
- Preparati a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum Perforatum*) possono indurre il metabolismo di estrogeni e progestinici. Dal punto di vista clinico un aumento del metabolismo di estrogeni e progestinici può portare ad una diminuzione dell'effetto e a variazioni nel profilo del sanguinamento uterino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il tibolone è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In caso di gravidanza durante il trattamento con Tibocina, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. Non vi sono dati clinici sull'impiego di tibolone nelle donne in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato una certa tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nella specie umana è sconosciuto.

Allattamento

Tibocina è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

In studi su animali, tibolone ha dimostrato effetti anti-fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tibocina non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Questa sezione descrive gli effetti indesiderati registrati durante 21 studi controllati verso placebo (incluso lo studio LIFT), effettuati su 4.079 donne alle quali sono state somministrate dosi terapeutiche di tibolone (1,25 o 2,5 mg) e 3.476 donne alle quali è stato somministrato placebo. La durata di questi trattamenti variava dai 2 mesi ai 4,5 anni. La tabella 1 mostra gli effetti indesiderati che si sono verificati più frequentemente in modo statisticamente significativo, durante il trattamento con tibolone rispetto al placebo.

Tabella 1. Effetti indesiderati del tibolone

Classificazione per Sistemi ed Organi	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Edema**	
Patologie gastrointestinali	Dolore al basso addome	Fastidio addominale**	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Crescita anormale dei capelli	Acne	Prurito**
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Secrezione vaginale Ispessimento della parete dell'endometrio Emorragia postmenopausale Dolorabilità al seno Prurito genitale Candidiasi vaginale Emorragia vaginale Dolore pelvico Displasia della cervice Secrezione genitale Vulvovaginite	Fastidio alla mammella Infezione fungina Micosi della vagina Dolore del capezzolo	
Esami diagnostici	Aumento del peso corporeo Striscio cervicale anomalo*		

*Nella maggior parte dei casi si è trattato di modificazioni benigne. Non è stato riscontrato aumento delle patologie della cervice (carcinoma della cervice) nelle donne trattate con tibolone rispetto al placebo.

** Queste reazioni avverse sono state identificate attraverso la sorveglianza post-marketing. La frequenza è stata valutata sulla base di studi clinici rilevanti.

Nel comune uso terapeutico altri effetti indesiderati osservati includono: capogiri, eruzione cutanea, dermatosi seborroica, cefalea, emicrania, disturbi della vista (compresa visione offuscata), depressione, effetti sulla muscolatura scheletrica quali artralgia o mialgia e variazioni dei parametri di funzionalità epatica.

Rischio di cancro della mammella

- E' stato segnalato un aumento fino a 2 volte del rischio di avere una diagnosi di cancro della mammella nelle donne che assumono una terapia combinata estrogeno-progestinico da più di 5 anni
- Ogni aumento di rischio nelle utilizzatrici di una terapia a base di soli estrogeni e tibolone è sostanzialmente più basso rispetto a quello visto nelle utilizzatrici di combinazioni di estrogeno-progestinico

- Il livello del rischio dipende dalla durata dell'uso (vedere paragrafo 4.4)
- Sono presentati i risultati del più grande studio epidemiologico (MWS)

Tabella 2. Million Women study – Stima del rischio aggiuntivo di cancro della mammella dopo 5 anni di uso

Fascia di età (anni)	Ulteriori casi ogni 1000 che non hanno mai usato la TOS per un periodo di 5 anni*	Rapporto del rischio & 95%IC#	Ulteriori casi ogni 1.000 che hanno usato la TOS per un periodo di oltre 5 anni (95%IC)
TOS a base di soli estrogeni			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Terapia combinata estrogeno-progestinico			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
Tibolone			
50-65	9-12	1.3	3 (0-6)
* Prese dai tassi di incidenza di base nei paesi sviluppati Nota: poiché l'incidenza del cancro della mammella differisce nei paese dell'UE, il numero di casi aggiuntivi di cancro al seno cambierà anche proporzionalmente. #Rapporto del rischio globale. Il rapporto del rischio non è costante ma aumenterà con l'aumentare della durata di uso.			

Rischio di cancro dell'endometrio

Il rischio di cancro dell'endometrio è di 5 donne ogni 1000 con un utero che non utilizza TOS o tibolone. Lo studio clinico randomizzato controllato verso placebo che includeva donne mai sottoposte a screening di base per anomalie dell'endometrio, e che, quindi, rifletteva la pratica clinica, ha individuato un rischio incrementato di cancro dell'endometrio (studio LIFT, età media 68 anni). In questo studio non sono stati diagnosticati casi di cancro nel gruppo placebo (n=1.773) dopo 2,9 anni, rispetto a 4 casi di cancro dell'endometrio diagnosticati nel gruppo trattato con tibolone (n=1.746). Questo corrisponde ad una diagnosi di 0,8 casi addizionali di cancro dell'endometrio ogni 1000 donne che in questo studio hanno usato il tibolone per un anno (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di malattia coronarica

Il rischio di malattia coronarica è leggermente aumentato nelle utilizzatrici di TOS con estrogeno-progestinici combinati sopra i 60 anni (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono prove che suggeriscono che il rischio di infarto miocardico con tibolone è diverso dal rischio con altri TOS.

Rischio di ictus ischemico

- Il rischio relativo di ictus ischemico non dipende dall'età o dalla durata di uso, ma come il rischio di base è strettamente dipendente dall'età, il rischio globale di ictus ischemico nelle donne che usano TOS o tibolone aumenterà con l'età, vedere paragrafo 4.4.
- Uno studio randomizzato controllato di 2,9 anni ha stimato un incremento di 2,2 volte del rischio di ictus nelle donne (età media 68 anni) che usavano 1,25 mg di tibolone (28/2.249), rispetto al placebo (13/2.257). La maggior parte degli ictus (80 %) era di tipo ischemico.
- Il rischio di base di ictus è fortemente dipendente dall'età. Pertanto, l'incidenza di base in un periodo di 5 anni è stimata pari a 3 ogni 1000 donne di 50-59 anni e 11 ogni 1000 donne di 60-69 anni di età.
- Per le donne che usano il tibolone per 5 anni, il numero di casi addizionali attesi dovrebbe essere di circa 4 ogni 1000 donne di 50-59 anni e 13 ogni 1.000 donne di 60-69 anni di età.

Cancro ovarico

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni e o di estrogeno-progestinici è stato associato ad un lieve aumento del rischio di diagnosi di cancro ovarico (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riportato un aumento del rischio di cancro ovarico nelle donne attualmente in trattamento con TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1.43, 95% CI 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che hanno assunto TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2000 utilizzatrici. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 che non hanno assunto TOS, circa 2 donne su 2000 riceveranno una diagnosi di cancro ovarico nell'arco di 5 anni.

Nel Million Women Study, l'assunzione di tibolone per 5 anni ha portato ad 1 aggiuntivo su 2500 utilizzatrici (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di tromboembolia venosa

La TOS è associata con un aumento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il manifestarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di uso della TOS (vedere paragrafo 4.4). Sono riportati i risultati degli studi WHI:

Tabella 3 Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV durante il periodo d'uso di 5 anni

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio placebo durante i 5 anni	Rapporto del rischio e 95%IC	Ulteriori casi per 1.000 utilizzatrici di TOS
Terapia orale a base di soli estrogeni*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Terapia orale combinata a base di estrogeno-progestinico			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Studio in donne senza utero

Tabella 4 Studi WHI combinati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico durante il periodo d'uso di 5 anni

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio placebo durante i 5 anni	Rapporto del rischio e 95%IC	Ulteriori casi per 1.000 utilizzatrici di TOS durante i 5 anni
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

Sono state segnalate altre reazioni avverse in associazione al trattamento con estrogeni ed estrogeno-progestinici:

- Colecistopatie.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare.
- Probabile demenza se la TOS viene iniziata dopo i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazione-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

La tossicità acuta del tibolone negli animali è molto bassa perciò non ci si aspetta che si manifestino sintomi tossici qualora più compresse vengano assunte simultaneamente. Nei casi di sovradosaggio acuto è possibile che compaiano nausea, vomito e, nelle femmine, sanguinamento vaginale. Non è noto alcun antidoto specifico. Può essere attuato un trattamento sintomatico, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri estrogeni, codice ATC: G03CX01.

Dopo somministrazione orale, il tibolone viene rapidamente metabolizzato in tre composti che contribuiscono al profilo farmacodinamico di Tibocina. Due di questi metaboliti (3α -OH-tibolone e 3β -OH-tibolone) possiedono un'attività estrogenica, mentre il terzo metabolita (isomero-delta4 del tibolone) possiede un'attività progestinica ed androgenica.

Tibocina sostituisce la mancata produzione di estrogeni nelle donne in post menopausa ed allevia i sintomi menopausali. Tibocina previene la perdita di tessuto osseo conseguente a menopausa ed ovariectomia.

Informazioni da studi clinici su tibolone:

Sollievo dai sintomi da deficit estrogenico:

- il sollievo dai sintomi menopausali si verifica generalmente durante le prime settimane di trattamento.

Effetti sull'endometrio e sul profilo di sanguinamento:

- ci sono state segnalazioni di iperplasia endometriale e cancro dell'endometrio in pazienti trattate con tibolone (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- è stata segnalata amenorrea nell'88% delle donne che usano 2,5 mg di tibolone dopo 12 mesi di trattamento. E' stata segnalata emorragia episodica e/o spotting nel 32,6% delle donne durante i primi tre mesi di trattamento e nell'11,6% delle donne dopo 11-12 mesi di uso.

Prevenzione dell'osteoporosi:

- Il deficit estrogenico in menopausa è associato ad un aumentato turnover del metabolismo osseo e ad una riduzione della massa ossea. La protezione sembra essere efficace per tutta la durata del trattamento. Dopo interruzione della TOS la massa ossea si riduce con una velocità simile a quella osservata nelle donne non trattate.
- Nello studio LIFT, il tibolone ha ridotto il numero delle donne (età media 68 anni) con nuove fratture vertebrali rispetto al placebo, durante i tre anni di trattamento (ITT: tibolone verso placebo odds ratio 0,57; 95% CI [0,42, 0,78]).
- Dopo 2 anni di trattamento con il tibolone (2,5 mg), l'aumento della densità minerale ossea nella colonna lombare (BMD) è stata del 2,6- 3,8%. La percentuale delle donne che avevano mantenuto o aumentato la BMD nella zona lombare durante il trattamento è stata del 76%. Un secondo studio ha confermato questi risultati.
- Il tibolone (2,5 mg) ha mostrato anche effetti sulla BMD dell'anca. In uno studio, l'incremento dopo 2 anni è stato dello 0,7- 3,9% al collo del femore e 1,7 - 3,0% all'anca totale. La percentuale di donne che avevano mantenuto o aumentato la BMD nella regione dell'anca durante il trattamento è stata del 72,5%. Un secondo studio ha mostrato che l'incremento dopo 2 anni era di 1,3 - 5,1% al collo del femore e 2,9 - 3,4% all'anca totale. La percentuale di donne che avevano mantenuto o aumentato la BMD nella regione dell'anca durante il trattamento è stata dell'84,7%.

Effetti sul seno:

- Negli studi clinici la densità mammografica non è risultata aumentata nelle donne trattate con il tibolone rispetto a placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tibolone è ampiamente assorbito entro 1-4 ore dalla somministrazione orale. Il consumo simultaneo di cibo riduce la C_{max} e ritarda la T_{max} , ma non influenza i valori di AUC per i metaboliti estrogenici.

Distribuzione

Il livello di legame proteico del tibolone è di circa il 96%. Il livello di legame proteico dei tre metaboliti attivi non è stato studiato.

Biotrasformazione

Il tibolone è metabolizzato in tre metaboliti attivi, uno con effetti progestinico/androgenici (metabolita delta4) e due con effetti estrogenici (metaboliti 3 α -OH e 3 β -OH). Le informazioni farmacocinetiche sono basate principalmente sui metaboliti estrogenici a livelli plasmatici di picco. Non ci sono informazioni sul metabolismo enzimatico.

Eliminazione

I metaboliti sono escreti nella bile ed eliminati con le feci. Una piccola parte viene escretata nelle urine.

Tabella 6. Parametri farmacocinetici del tibolone

	Tibolone	metaboliti 3 α -OH	metaboliti 3 β -OH	Δ 4-isomero				
	DS	DM	DS	DM	DS	DM	DS	DM
C _{max} (ng/ml)	1.37	1.72	14.23	14.15	3.43	3.75	0.47	0.43
C _{media}				1.88				
T _{max} (h)	1.08	1.19	1.21	1.15	1.37	1.35	1.64	1.65
T _{1/2} (h)			5.78	7.71	5.87			
C _{min} (ng/ml)				0.23				
AUC ₀₋₂₄ (ng/ml.h)			53.23	44.73	16.23	9.20		

DS= dose singola; DM= dose multipla

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali il tibolone ha mostrato attività anti-fertilità ed embriotossica, in virtù delle proprie caratteristiche ormonali. Il tibolone non è risultato teratogenico nel topo e nel ratto; esso ha mostrato un potenziale teratogenico nel coniglio, a dosi simil-abortive (vedere paragrafo 4.6). *In vivo* il tibolone non è genotossico. Benché sia stato osservato un effetto carcinogenico in alcuni ceppi di ratto (tumori epatici) e topo (tumori della cistifellea), la rilevanza clinica di questi effetti è incerta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di patate
Magnesio stearato (vegetale)
Ascorbil palmitato
Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister calendario in PVC/PVDC/Al in confezioni da 1x 28 e 3x28 compresse.

Blister in PVC/PVDC/Al in confezioni da 1x 30.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.

L.go U. Boccioni 1

21040 Origgio (VA)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042266015 - " 2,5 MG COMPRESSE " 1X28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

042266027 - " 2,5 MG COMPRESSE " 3X28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

042266039 - " 2,5 MG COMPRESSE " 1X30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/03/2014

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO