

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CLIMAVAL COMPRIMIDOS 2,5 mg

1. Nombre del medicamento

Climaval[®] comprimidos 2,5 mg

2. Composición cualicuantitativa

Cada comprimido contiene 2,5 mg de tibolona

Excipientes c.s.: Lactosa monohidrato, manitol, almidón de papa, palmitato de ascorbilo, estearato de magnesio.

3. Forma farmacéutica

Comprimido.

Comprimidos redondos no recubiertos de color blanco a blanquecino sin marcas.

4. Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas, más de un año después de la menopausia.
- 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 prescribir Climaval deberá basarse en una evaluación de los riesgos generales de cada paciente y, en particular en las que tienen más de 60 años de edad, deberá incluir la consideración del riesgo de accidente cerebrovascular (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.2 Posología y forma de administración

Posología:

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

Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos se deberá usar la dosis efectiva mínima durante el período más corto (ver también sección 4.4).

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

Inicio del tratamiento con Climaval

Las mujeres que experimenten una menopausia natural deberán iniciar el tratamiento con Climaval por lo menos 12 meses después de su última menstruación natural. En caso de menopausia quirúrgica, el tratamiento con Climaval puede comenzar de inmediato.

Las mujeres que reciben tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), por ejemplo, por endometriosis, pueden iniciar el tratamiento con Climaval de inmediato.

Cualquier sangrado vaginal irregular/imprevisto ya sea si la mujer recibe o no TRH, deberá ser investigado para excluir neoplasia maligna antes de iniciar Climaval (ver sección 4.3).

Cambio de un preparado de TRH secuencial o combinado continuo

Si se cambia de un preparado de TRH secuencial, el tratamiento con Climaval deberá comenzar al día siguiente de finalizado el régimen anterior. Si se cambia de un preparado de TRH combinado continuo, el tratamiento puede iniciarse en cualquier momento.

Dosis omitida

Una dosis omitida deberá tomarse tan pronto como se recuerde, a menos que hayan transcurrido más de 12 horas. En este último caso, se deberá saltar la dosis omitida y tomar la dosis siguiente a la hora habitual. La omisión de una dosis también puede aumentar la probabilidad de metrorragia y sangrado ocasional.

Ancianas

No es necesario un ajuste de la dosis en ancianas.

Población pediátrica

Sin uso relevante de Climaval en la población pediátrica.

Forma de administración

Vía oral.

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 ensayo controlado con placebo.
- Conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes (por ej., cáncer de endometrio)
- Sangrado genital no diagnosticado
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Antecedentes o presencia de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Conocimiento de trastornos trombofílicos (por ej., deficiencia de proteína C, proteína S, o antitrombina; ver sección 4.4)
- Antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial (por ej., angina, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT))
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática en la medida en que el hepatograma no se haya normalizado
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados
- Porfiria

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, Climaval sólo deberá iniciarse para los síntomas que afectan adversamente la calidad de vida. En todos los casos se deberá realizar una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios al menos

anualmente, y el tratamiento con Climaval sólo deberá continuar en la medida en que el beneficio compense el riesgo.

Los riesgos de accidente cerebrovascular, cáncer de mama y, en mujeres con útero intacto, cáncer de endometrio (ver a continuación y en la sección 4.8) deberán evaluarse cuidadosamente en cada mujer, a la luz de sus factores de riesgo individuales y teniendo en cuenta la frecuencia y las características tanto del cáncer como del accidente cerebrovascular, en términos de su respuesta al tratamiento, morbilidad y mortalidad.

La evidencia sobre los riesgos asociados con la TRH o la tibolona en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, el balance de beneficios y riesgos en estas mujeres puede ser más favorable que en las de mayor edad.

Examen médico/seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la TRH o la tibolona, se deberá realizar una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (que incluye pelvis y mamas) deberá estar orientado por dicha historia clínica y por las contraindicaciones y advertencias de uso.

- Durante el tratamiento se recomienda realizar controles periódicos, cuya frecuencia y tipo deberán adaptarse a cada mujer. Se deberá informar a las mujeres qué cambios en las mamas deberán comunicar al médico o a la enfermera (ver 'Cáncer de mama' más adelante). Las pruebas complementarias, incluidos estudios de imágenes apropiados como mamografías, deberán realizarse de acuerdo con las prácticas de detección actualmente aceptadas, modificadas de acuerdo con las necesidades clínicas individuales.

Condiciones que requieren supervisión

- Si cualquiera de las siguientes condiciones se presenta, ha ocurrido previamente, y/o se ha agravado durante el embarazo o el tratamiento hormonal previo, se deberá supervisar minuciosamente a la paciente. Se deberá tener en cuenta que estas condiciones pueden reaparecer o agravarse durante el tratamiento con Climaval, en particular:
 - Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
 - Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver más adelante)
 - Factores de riesgo de tumores estrógeno-dependientes, por ej., familiar en primer grado con cáncer de mama
 - Hipertensión
 - Trastornos hepáticos (por ej., adenoma hepático)
 - Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
 - Colelitiasis
 - Migraña o cefalea (intensa)
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante)
 - Epilepsia
 - Asma
 - Ootosclerosis

Razones para el retiro inmediato del tratamiento:

El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de descubrirse una contraindicación, y en las siguientes situaciones:

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

Hiperplasia y carcinoma endometrial

- Los datos disponibles de los ensayos controlados aleatorizados son contradictorios; sin embargo, estudios observacionales demostraron sistemáticamente que las mujeres a las que se indica el producto referente de tibolona en la práctica clínica normal tienen mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de endometrio (ver también Sección 4.8). En estos estudios, el riesgo aumentó a mayor duración de uso. La tibolona aumenta el grosor de la pared endometrial, determinado mediante ecografía transvaginal.
- Durante los primeros meses de tratamiento puede ocurrir metrorragia y sangrado ocasional (ver sección 5.1). Se deberá indicar a las mujeres que informen cualquier episodio de metrorragia o sangrado ocasional si aún está presente después de 6 meses de tratamiento, si comienza después de transcurrido ese período, o si continúa después de la interrupción del tratamiento. Se deberá derivar a la mujer para la realización de estudios ginecológicos, los cuales probablemente incluirán biopsia endometrial para excluir neoplasia maligna endometrial.

Cáncer de mama

- La evidencia con respecto al riesgo de cáncer de mama asociado con la tibolona es poco concluyente. El Estudio del Millón de Mujeres (Million Women Study, MWS) identificó un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de la dosis de 2,5 mg. Este riesgo se puso de manifiesto en el transcurso de pocos años de uso y aumentó con la duración del tratamiento, con un retorno al nivel inicial a los pocos años (como máximo cinco) de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8). Estos resultados no pudieron confirmarse en un estudio que utilizó la Base de Datos de Investigación en Medicina General (General Practice Research Database, GPRD).

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama.

La evidencia epidemiológica de un metaanálisis amplio indica un ligero aumento del riesgo en mujeres que reciben TRH con estrógeno solo o con estrógenos-progestágenos combinados, que aparece dentro de los 5 años de uso y disminuye en el tiempo después de la interrupción del tratamiento.

Algunos otros estudios, incluido el ensayo de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (Women's Health Initiative, WHI), indican que el uso de TRH combinada puede estar asociado con 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 era similar al riesgo asociado con el uso de otros tipos de TRH.

Tromboembolismo venoso

- La TRH con estrógenos o estrógenos-progestágenos está asociada con un aumento de 1,3 - 3 veces del riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de dicho tipo de eventos es más probable durante el primer año de TRH que con posterioridad (ver sección 4.8). En un estudio epidemiológico que utilizó una base de datos del Reino Unido, el riesgo de TEV asociado con la tibolona fue menor que el riesgo asociado con la TRH convencional, aunque sólo una pequeña proporción de mujeres usaban tibolona en ese momento y no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo en comparación con el no uso.
- Las pacientes con estados trombofílicos conocidos pueden tener un mayor riesgo de TEV y el uso de TRH o tibolona pueden contribuir a este riesgo. Por lo tanto, la TRH está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen uso de estrógeno, mayor edad, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC >30 kg/m²), embarazo/período posparto, lupus eritematoso sistémico (LES), y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en el TEV. Al igual que en todos los pacientes durante el postoperatorio, es necesario considerar medidas preventivas para el TEV después de una cirugía. En caso de inmovilización prolongada después de una cirugía electiva se recomienda, de ser posible, suspender temporalmente la TRH o la tibolona 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no deberá reiniciarse hasta que la mujer haya reiniciado la movilidad completa.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar en primer grado con antecedentes de trombosis en la juventud, se puede ofrecer la realización de pruebas de detección después de un cuidadoso asesoramiento sobre sus limitaciones (sólo una proporción de defectos trombofílicos se identifican en las pruebas de detección). Si se identifica un defecto trombofílico asociado con casos de trombosis en familiares o si el defecto es 'grave' (por ej., deficiencias de antitrombina, proteína S, o proteína C o una combinación de defectos), el uso de TRH o tibolona está contraindicado.
- Las mujeres que ya están recibiendo tratamiento anticoagulante requieren una cuidadosa consideración de la relación beneficio-riesgo del uso de TRH o tibolona.
- Si se desarrolla TEV después de iniciado el tratamiento, se deberá interrumpir la medicación. Se deberá indicar a las pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato si advierten un posible síntoma de tromboembolismo (por ej., hinchazón y dolor en una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Arteriopatía coronaria (AC)

En los ensayos controlados aleatorizados no existe evidencia de protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin AC existente que recibieron TRH con estrógenos-progestágenos combinados o estrógenos solos. En un estudio epidemiológico que utilizó la GPRD no se halló evidencia de protección contra el infarto de miocardio en mujeres posmenopáusicas que recibieron tibolona.

Accidente cerebrovascular isquémico

- La tibolona aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico desde el primer año de tratamiento (ver sección 4.8). El riesgo inicial de accidente

cerebrovascular depende en gran medida de la edad y por lo tanto el efecto de la tibolona es mayor a edad más avanzada.

Otras condiciones

- Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.
- Climaval no debe ser usado como anticonceptivo.
- El tratamiento con tibolona genera una marcada disminución dosis-dependiente del colesterol HDL (de -16,7% con la dosis de 1,25 mg a -21,8% con la dosis de 2,5 mg después de 2 años). Los niveles de triglicéridos totales y lipoproteína(a) también disminuyeron. La disminución de los niveles de colesterol total y C-VLDL no fue dependiente de la dosis. Los niveles de C-LDL no se modificaron. Aún no se conocen las implicancias clínicas de estos hallazgos.
- Los estrógenos pueden causar retención de líquido, y por lo tanto se deberá observar cuidadosamente a las pacientes con disfunción cardíaca o renal.
- Se deberá seguir rigurosamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente durante el reemplazo estrogénico o la terapia de reemplazo hormonal, debido a que con la terapia estrogénica en esta condición se han informado casos raros de importantes aumentos de los triglicéridos en plasma que llevaron a pancreatitis.
- El tratamiento con tibolona causa una mínima disminución de la globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG) y de los niveles de T4 total. Los niveles de T3 total no se vieron alterados. Tibolona reduce el nivel de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), mientras que los niveles de globulina fijadora de corticoides (CBG) y de cortisol circulante permanecen invariables.
- El uso de TRH no mejora la función cognitiva. Existe cierta evidencia de aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan a usar TRH combinada continua o con estrógenos solos después de los 65 años de edad.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Debido a que tibolona puede aumentar la actividad fibrinolítica en la sangre, puede intensificar el efecto de los anticoagulantes. Este efecto se demostró con la warfarina. Por lo tanto, se deberá proceder con cautela durante el uso simultáneo de Climaval y anticoagulantes, especialmente al iniciar o interrumpir el tratamiento simultáneo con Climaval. De ser necesario, deberá ajustarse la dosis de warfarina.

Existe poca información sobre interacciones farmacocinéticas con tibolona. Un estudio *in vivo* reveló que el tratamiento simultáneo con tibolona afecta en grado moderado la farmacocinética del midazolam, un sustrato de la isoenzima 3A4 del citocromo P450. En función de ello, podrían esperarse interacciones farmacológicas con otros sustratos de la CYP3A4.

Los compuestos inductores de la CYP3A4 como los barbitúricos, la carbamazepina, la hidantoína y la rifampicina pueden aumentar el metabolismo de la tibolona y de este modo incidir en su efecto terapéutico.

Los preparados a base de hierbas que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y los progestágenos a través de la CYP3A4. Clínicamente, un aumento del metabolismo de los estrógenos

y los progestágenos puede causar reducción del efecto y cambios en el perfil de sangrado uterino.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de Climaval está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). En caso de embarazo durante el uso de Climaval, el tratamiento deberá interrumpirse de inmediato. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a Climaval.

Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Lactancia

El uso de Climaval está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

En los estudios en animales, tibolona tuvo actividad anti-fertilidad en virtud de sus propiedades hormonales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria

Se desconoce si Climaval tiene algún efecto sobre el estado de alerta y la concentración.

4.8 Efectos no deseados

Esta sección describe los efectos no deseados que se registraron en 21 estudios controlados con placebo (incluido el estudio LIFT), con 4.079 mujeres que recibieron dosis terapéuticas (1,25 ó 2,5 mg) del producto referente de tibolona y 3.476 mujeres que recibieron placebo. La duración del tratamiento en estos estudios varió de 2 meses a 4,5 años. La Tabla 1 muestra los efectos no deseados que ocurrieron con una frecuencia estadística y significativamente mayor durante el tratamiento con el producto referente de tibolona que con placebo.

Tabla 1 Efectos no deseados de Tibolona

Clase de órganos y sistemas	Frecuentes >1%, <10%	Poco frecuentes >0,1%, <1%	Raros >0,01%, <0,1%
Trastornos metabólicos y nutricionales		Edema**	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal inferior	Malestar abdominal**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Crecimiento anormal del pelo	Acné	Prurito**
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Secreción vaginal Engrosamiento del endometrio Hemorragia posmenopáusica Sensibilidad dolorosa en las mamas	Molestia en las mamas Infección fúngica Micosis vaginal Dolor de pezones	

	Prurito genital
	Candidiasis vaginal
	Hemorragia vaginal
	Dolor pélvico
	Displasia cervical
	Secreción vaginal
	Vulvovaginitis
Pruebas complementarias	Aumento de peso Frotis cervical anormal*

*La mayoría consistió en cambios benignos. La patología del cuello uterino (carcinoma cervical) no aumentó con el producto referente de tibolona en comparación con placebo.

** Estas reacciones adversas se identificaron a través de la vigilancia post-comercialización. La categoría de frecuencia se estimó sobre la base de los ensayos clínicos relevantes.

Durante la comercialización se observaron otros efectos no deseados que incluyen: mareos, erupción cutánea, dermatosis seborreica, cefalea, migraña, trastornos visuales (incluida visión borrosa), depresión, efectos sobre el sistema musculoesquelético como artralgia o mialgia, y cambios en los parámetros de la función hepática.

Cáncer de mama

- Se informa un aumento de hasta 2 veces del riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben tratamiento con estrógenos-progestágenos combinados durante más de 5 años.
- Cualquier aumento del riesgo en usuarias de tratamientos con *estrógenos solos* y con tibolona es considerablemente inferior al observado en usuarias de *combinaciones de estrógenos-progestágenos*.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4).
- Se presentan los resultados del estudio epidemiológico más amplio (MWS).

Tabla 2 Million Women Study – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango etario (años)	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que nunca usaron TRH en un período de 5 años*2	Relación de riesgo e IC del 95% #	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de TRH en 5 años (IC del 95%)
TRH con estrógenos solos			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Estrógenos-progestágenos combinados			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolona			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
# Relación de riesgo general. La relación de riesgo no es constante, pero aumentará a mayor duración de uso.			

Riesgo de cáncer de endometrio

Mujeres posmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de alrededor de 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no utilizan TRH ni tibolona.

El ensayo aleatorizado controlado con placebo que incluyó mujeres en las que no se habían realizado estudios de detección para determinar anormalidades endometriales al inicio, y que por lo tanto era un reflejo de la práctica clínica, identificó el riesgo máximo de cáncer de endometrio (estudio LIFT, media de edad 68 años). 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 del producto referente de tibolona (n=1.746). Esto se corresponde con un diagnóstico de 0,8 casos adicionales de cáncer de endometrio cada 1.000 mujeres que usaron el producto referente de tibolona durante un año en este estudio (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- El riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico no depende de la edad ni de la duración del uso, pero debido a que el riesgo inicial depende en gran medida de la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular isquémico en mujeres que usan TRH o tibolona aumentará con la edad, ver sección 4.4.
- Un estudio controlado aleatorizado de 2,9 años de duración estimó un aumento de 2,2 veces del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres (media de edad 68 años) que usaron 1,25 mg del producto referente de tibolona (28/2.249) en comparación con placebo (13/2.257). En su mayoría (80%), los accidentes cerebrovasculares fueron isquémicos.
- El riesgo basal de accidente cerebrovascular depende en gran medida de la edad. Por lo tanto, se estima que la incidencia basal durante un período de 5 años es de 3 por cada 1.000 mujeres de 50-59 años de edad y de 11 por cada 1.000 mujeres de 60-69 años de edad.
- En mujeres que usan tibolona durante 5 años, se esperaría que el número de casos adicionales sea de alrededor de 4 por cada 1.000 usuarias de 50-59 años de edad y 13 por cada 1.000 usuarias de 60-69 años de edad.

Se han informado otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento con estrógeno y estrógenos-progestágenos:

- Cáncer de ovario

El uso de TRH con estrógenos solos o estrógenos-progestágenos combinados estuvo asociado con un ligero aumento del riesgo de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó un aumento del riesgo de cáncer de ovario en usuarias de TRH en comparación con las que nunca la utilizaron (RR 1,43; IC del 95% 1,31-1,56). En mujeres de 50 a 54 años de edad que reciben TRH durante 5 años, esto arroja alrededor de 1 caso adicional por cada 2.000 usuarias. En mujeres de 50 a 54 años de edad que no reciben TRH, habrá alrededor de 2 de cada 2.000 mujeres que tendrán un diagnóstico de cáncer de ovario en un período de 5 años.

En el Estudio del Millón de Mujeres (Million Women Study), el uso de tibolona durante 5 años produjo 1 caso adicional por cada 2.500 usuarias (ver sección 4.4).

- La TRH está asociada con un aumento de 1,3 - 3 veces en el riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de este tipo de eventos es más probable durante el primer año de uso de TRH (ver sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI.

Tabla 3 Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Rango etario (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres de la rama placebo durante 5 años	Relación de riesgo (IC del 95%)	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de TRH
Sólo estrógenos orales*4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Estrógenos-progestágenos orales combinados			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-3)

4 *Estudio en mujeres sin útero

- El riesgo de arteriopatía coronaria es ligeramente más elevado en las usuarias de TRH con estrógenos-progestágenos combinados mayores de 60 años (ver sección 4.4). No existe evidencia que indique que el riesgo de infarto de miocardio con tibolona difiera del riesgo con otras TRH.

Tabla 4 Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico durante 5 años de uso

Rango etario (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres de la rama placebo durante 5 años	Relación de riesgo (IC del 95%)	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de TRH durante 5 años
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Probable demencia después de los 65 años de edad (ver sección 4.4)

Notificación de reacciones adversas sospechosas

La notificación de reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto medicinal es importante. Permite el monitoreo continuo del balance de beneficio/riesgo del producto medicinal.

4.9 Sobredosis

La toxicidad aguda de la tibolona en animales es muy baja. Por lo tanto, no se espera que ocurran síntomas tóxicos, aunque se tomen varios comprimidos juntos. En caso

de sobredosis aguda, las mujeres pueden presentar náuseas, vómitos y sangrado vaginal. No se conoce antídoto específico. Puede administrarse tratamiento sintomático si fuera necesario.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema genitourinario (incluidas hormonas sexuales), código ATC: G03CX01

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Tras la administración oral, la tibolona se metaboliza rápidamente en tres compuestos que contribuyen al perfil farmacodinámico de Climaval. Dos de los metabolitos (3α -OH-tibolona y 3β -OH-tibolona) tienen actividad de tipo estrogénica, mientras que el tercer metabolito (isómero 4Δ de tibolona) tiene actividad progestagénica y androgénica.

Climaval sustituye la pérdida de la producción de estrógenos en mujeres posmenopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia.

Climaval previene la pérdida ósea después de la menopausia o de la ovariectomía.

Eficacia clínica y seguridad

- Alivio de los síntomas de deficiencia estrogénica
 - El alivio de los síntomas de la menopausia por lo general ocurre durante 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 el producto referente de tibolona (ver sección 4.4 y 4.8).
 - Se informó amenorrea en el 88% de las mujeres que usaban el producto referente de tibolona 2,5 mg después de 12 meses de tratamiento. Se informó metrorragia y/o sangrado ocasional 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 recambio óseo creciente y disminución de la masa ósea. La protección parece ser efectiva mientras continúa el tratamiento. Una vez interrumpida la TRH, la masa ósea se pierde a una velocidad similar a la observada en mujeres no tratadas.
 - En el estudio LIFT, el producto referente de tibolona redujo el número de mujeres (media de edad 68 años) con fracturas vertebrales nuevas en comparación con placebo durante los 3 años de tratamiento (ITT: Odds ratio producto referente de tibolona/placebo 0,57; IC del 95% [0,42; 0,78]).
 - Después de 2 años de tratamiento con tibolona (2,5 mg), el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar fue del $2,6 \pm 3,8\%$. 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.

- El producto referente de tibolona (2,5 mg) también tuvo un efecto sobre la DMO de la cadera. En un estudio, el aumento después de 2 años fue del $0,7 \pm 3,9\%$ en cuello femoral y del $1,7 \pm 3,0\%$ en cadera total. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron la DMO en esta región durante el tratamiento fue del 72,5%. Un segundo estudio reveló que el aumento después de 2 años era del $1,3 \pm 5,1\%$ en cuello femoral y del $2,9 \pm 3,4\%$ en cadera total. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron la DMO en la región de la cadera durante el tratamiento fue del 84,7%.
- Efectos en las mamas
- En los estudios clínicos, la densidad mamográfica no aumenta en las mujeres tratadas con el producto referente de tibolona en comparación con placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biotransformación

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

Debido al rápido metabolismo, los niveles plasmáticos de la tibolona son muy bajos. Los niveles plasmáticos del isómero $\Delta 4$ de la tibolona también son muy bajos. Por lo tanto, algunos de los parámetros farmacocinéticos no pudieron determinarse. Los niveles plasmáticos máximos de los metabolitos $3\alpha\text{-OH}$ y $3\beta\text{-OH}$ son mayores, pero no se observa acumulación.

Tabla 5 Parámetros farmacocinéticos del producto referente de Tibolona (2,5 mg)

	Tibolona		Metabolito $3\alpha\text{-OH}$		Metabolito $3\beta\text{-OH}$		Isómero $\Delta 4$	
	DU	DM	DU	DM	DU	DM	DU	DM
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C_{promedio}	-	-	-	1,88	-	-	-	-
$T_{\text{máx}}$ (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	-	-	-
$C_{\text{mín}}$ (ng/ml)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
AUC_{0-24} (ng/ml,h)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

DU = dosis única; DM = dosis múltiples.

Eliminación

La tibolona se excreta principalmente como metabolitos conjugados (en su mayoría sulfatados). Parte del compuesto administrado se excreta en la orina, aunque la mayor parte se elimina en las heces.

Otras poblaciones especiales

Se halló que los parámetros farmacocinéticos para la tibolona y sus metabolitos eran independientes de la función renal.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En los estudios en animales, la tibolona tuvo actividad anti-fertilidad y embriotóxica en virtud de sus propiedades hormonales. La tibolona no fue teratogénica en ratones y ratas. Presentó potencial teratogénico en el conejo en dosis casi abortivas (ver sección 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 de vejiga), su relevancia clínica es incierta.

6. Datos farmacéuticos

6.1 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

24 meses

6.3 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar a menos de 30°C. Conservar en el envase original. Mantener el blíster en la caja para protegerlo de la luz, la humedad y el calor.

Bibliografía

1. Folleto producto Tibolona Comprimidos 2,5 mg, Publicado por electronic Medicines Compendium UK (eMC UK). Fecha revisión del texto: marzo/2016.