ANSM - Mis à jour le : 10/07/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TIBOLONE CCD 2,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2,5 mg de tibolone.

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé contient 43,2 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc à blanc cassé, rond, de 6 mm de diamètre, non enrobé, à bord biseauté, sans gravure.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement des symptômes de carence en œstrogène chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an.

Pour toutes les femmes, la décision de prescrire TIBOLONE CCD doit se prendre en fonction d'une évaluation des risques globaux pour chaque patiente, en particulier au-delà de 60 ans, et cette évaluation doit tenir compte du risque d'accident vasculaire cérébral (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est d'un comprimé par jour. Avaler les comprimés avec un peu d'eau ou une autre boisson, de préférence au même moment chaque jour.

Au cours de l'instauration et de la poursuite du traitement des symptômes post-ménopausiques, utiliser la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible (voir également rubrique 4.4).

La tibolone ayant des propriétés progestatives, il est inutile d'associer un progestatif à la tibolone.

Début du traitement par TIBOLONE CCD

Chez les femmes présentant une ménopause naturelle, commencer le traitement par TIBOLONE CCD au moins 12 mois après les dernières règles naturelles. En cas de ménopause chirurgicale, le traitement par TIBOLONE CCD peut débuter immédiatement. Les femmes sous traitement par des analogues de la gonadolibérine (GnRh), par exemple en cas d'endométriose, peuvent

commencer immédiatement le traitement par TIBOLONE CCD.

Avant de débuter le traitement par TIBOLONE CCD, évaluer toute hémorragie vaginale irrégulière/non prévue, survenue pendant ou en dehors du THS, afin d'exclure une malignité (voir rubrique 4.3).

Relais après un THS séquentiel ou combiné continu

En relais d'un THS séquentiel, le traitement par TIBOLONE CCD doit débuter le jour suivant la fin du cycle précédent. En relais d'un THS combiné continu, le traitement peut débuter à n'importe quel moment.

Oubli de comprimé

En cas d'oubli de comprimé, le comprimé oublié pourra être pris immédiatement si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. Dans le cas contraire, la dose oubliée ne sera pas reprise et la prochaine dose devra être prise au moment habituel.

L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spottings et saignements.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'indication justifiant l'utilisation de TIBOLONE CCD dans la population pédiatrique.

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patientes âgées. Les données concernant le traitement des femmes de plus de 65 ans sont restreintes.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Grossesse et allaitement
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein – TIBOLONE CCD a augmenté le risque de récurrence de cancer du sein au cours d'une étude contrôlée par placebo.
- Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées (p. ex. cancer de l'endomètre)
- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée
- Antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Troubles thrombophiliques connus (p. ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4)

- Tout antécédent de maladie thromboembolique artérielle (par exemple : angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire [AIT])

- Maladie hépatique aiguë ou antécédents de maladie hépatique, tant que les tests de fonction hépatique ne sont pas normalisés

- Porphyrie

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans le cadre du traitement des symptômes post-ménopausiques, TIBOLONE CCD ne doit être instauré que si les symptômes ont un impact négatif sur la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation soigneuse des risques et bénéfices doit être menée au moins une fois par an et TIBOLONE CCD ne devra se poursuivre que si les bénéfices sont supérieurs aux risques.

Évaluer soigneusement, pour chaque femme, le risque d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein et, chez les femmes dont l'utérus est intact, de cancer de l'endomètre. Cette évaluation doit tenir compte des facteurs de risque de la patiente ainsi que de la fréquence et des caractéristiques des deux types de cancer et de l'accident vasculaire cérébral, en termes de réponse au traitement, de morbidité et de mortalité (voir ci-dessous et rubrique 4.8).

Les données concernant les risques associés au THS ou à la tibolone dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Mais en raison du faible risque absolu encouru par les femmes plutôt jeunes, le ratio bénéfice-risque peut être plus avantageux chez ces femmes que chez les femmes plutôt âgées.

Examen clinique et surveillance

Avant d'instaurer ou de reprendre un THS ou de la tibolone, il est recommandé de procéder à une anamnèse personnelle et familiale complète. Un examen physique (y compris gynécologique et mammaire) doit être pratiqué, en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi.

Pendant le traitement, des contrôles réguliers sont recommandés selon une fréquence et une nature adaptées à chaque femme. Les femmes doivent être invitées à signaler à leur médecin ou infirmière tout changement au niveau des seins (voir paragraphe ci-dessous 'Cancer du sein'). Les examens, y compris les examens d'imagerie adaptés, comme la mammographie, doivent s'effectuer en accord avec les pratiques de dépistage en vigueur, tout en étant adaptés aux besoins cliniques de la personne.

Affections nécessitant une surveillance

En cas de présence, d'antécédents et/ou d'aggravation au cours d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur d'une des affections suivantes, surveiller étroitement la patiente.

Tenir compte du fait que ces affections peuvent réapparaître ou s'aggraver pendant le traitement par TIBOLONE CCD, en particulier :

- Léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose

- Facteurs de risque d'affections thromboemboliques (voir ci-dessous)

- Facteurs de risque de tumeurs œstrogéno-dépendantes, p. ex. un cancer du sein chez une parente au premier degré

- Hypertension
- Affections hépatiques (p. ex. adénome hépatique)
- Diabète sucré, avec ou sans atteinte vasculaire
- Lithiase biliaire
- Migraine ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédents d’hyperplasie de l’endomètre (voir ci-dessous)
- Épilepsie
- Asthme
- Otosclérose

Motifs d’interruption immédiate du traitement

Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d’une contre-indication et dans les situations suivantes :

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Augmentation significative de la tension artérielle
- Nouvel épisode de céphalées de type migraineux
- Grossesse

Hyperplasie et cancer de l’endomètre

Les données disponibles à partir des essais cliniques contrôlés randomisés sont conflictuelles, toutefois les études observationnelles ont montré de manière constante que les femmes auxquelles TIBOLONE CCD était prescrit dans un cadre de pratique clinique normale présentaient un risque accru de diagnostic de cancer de l'endomètre (voir aussi rubrique 4.8). Dans ces études, le risque a augmenté avec l'augmentation de la durée d'utilisation. La tibolone augmente l'épaisseur de la paroi de l'endomètre, d'après les mesures par échographie endovaginale.

Des métrorragies et du spotting peuvent survenir pendant les premiers mois du traitement (voir rubrique 5.1). Les femmes doivent être invitées à signaler toute métrorragie ou spotting qui persisterait au-delà de 6 mois, qui commencerait après 6 mois ou qui se poursuivrait à l'arrêt du traitement. Dans ces cas-là, la patiente devrait être adressée à un gynécologue pour examen, qui inclura probablement une biopsie de l'endomètre visant à exclure la tumeur maligne de l'endomètre.

Cancer du sein

Une méta-analyse des études épidémiologiques, y compris l''étude MWS (Million Women Study) a montré une augmentation significative du risque de cancer du sein associée à l'utilisation de la dose de 2,5 mg. Ce risque est apparu au bout de 3 ans d'utilisation et a augmenté avec la durée de la prise voir rubrique 4.8. Après l'arrêt du traitement, l'augmentation du risque diminuera avec le temps et la durée nécessaire pour revenir à la normale dépend de la durée pendant laquelle le THS a été suivi. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Aucune donnée sur la persistance du risque après l'arrêt du traitement n'est disponible pour la tibolone, mais une tendance similaire ne peut être exclue.

Le THS, notamment le traitement combiné œstroprogestatif, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut avoir un impact négatif sur le dépistage radiologique du cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est bien plus rare que le cancer du sein.

Les résultats épidémiologiques d'une grande méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes sous THS à base d'œstrogènes seuls ou de THS œstroprogestatif combiné, ce risque devenant notable dans les 5 années d'utilisation puis diminuant progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, dont l'étude WHI (Women's Health Initiative), suggèrent que l'utilisation d'un THS combiné peut être associée à un risque similaire ou légèrement plus faible (voir rubrique 4.8).

L'étude MWS (Million Women Study) a révélé que le risque relatif de cancer ovarien en cas d'utilisation de tibolone était similaire au risque associé à l'utilisation d'autres types de THS.

Thromboembolie veineuse

Le THS à base d'œstrogènes seuls ou œstroprogestatif est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus important de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue de cet incident est plus probable pendant la première année du THS que par la suite (voir rubrique 4.8). Au cours d'une étude épidémiologique utilisant une base de données du Royaume-Uni, le risque de TEV associé à la tibolone était plus faible que le risque associé à un THS conventionnel, mais seulement une faible proportion des femmes étaient des utilisatrices actuelles de tibolone et il est donc impossible d'exclure une légère augmentation du risque par rapport aux non-utilisatrices.

Les patientes ayant des affections thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV et le THS ou le traitement par tibolone peut encore augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque généralement reconnus de TEV incluent : utilisation d'œstrogènes, âge plus avancé, chirurgie majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m2), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Aucun consensus n'a été atteint sur le rôle possible des varices dans la TEV. Comme c'est le cas chez tous les patients en phase postopératoire, il est nécessaire d'envisager la prise de mesures prophylactiques pour prévenir la survenue d'une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée fait suite à une chirurgie élective, il est recommandé d'arrêter temporairement le THS ou le traitement par tibolone, si possible 4 à 6 semaines avant la chirurgie. Le traitement ne doit pas être repris tant que la patiente n'aura pas retrouvé toute sa mobilité.

Chez les femmes sans antécédent de TEV, mais dont l'un des parents au premier degré présente un antécédent de thrombose à un âge peu avancé, le dépistage peut être proposé après avoir expliqué clairement ses limites (seule une partie des anomalies thrombophiliques peut être identifiée par le dépistage). Si l'on identifie une anomalie thrombophilique qui ségrège une thrombose chez des membres de la famille, ou si l'anomalie est dite « sévère » (p. ex. déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de déficits), le THS ou le

traitement par tibolone est contre-indiqué.

Les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant nécessitent une évaluation soigneuse du rapport risques/bénéfices concernant l'utilisation d'un THS ou de tibolone.

Si une TEV se développe après le début du traitement, celui-ci doit être interrompu. Dire aux patientes de contacter immédiatement leur médecin dès la survenue d'un éventuel symptôme thromboembolique (p. ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne

Il n'existe aucune donnée issue d'études contrôlées randomisées relatives à la protection contre l'infarctus du myocarde, chez les femmes avec ou sans coronaropathie préalable ayant reçu une association œstroprogestative ou un THS à base d'œstrogènes seuls. Au cours d'une étude épidémiologique utilisant la base de données GPRD, aucun élément n'a indiqué une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes post-ménopausées ayant reçu de la tibolone.

Accident vasculaire ischémique

La tibolone augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique dès la première année du traitement (voir rubrique 4.8). Le risque initial d'accident vasculaire cérébral dépend fortement de l'âge et l'effet de la tibolone est donc plus important à un âge plus avancé.

TIBOLONE CCD n'est pas destiné à un usage contraceptif.

Le traitement par TIBOLONE CCD induit une diminution marquée et dose-dépendante des taux de cholestérol HDL (réduction de -16,7 % avec une dose de 1,25 mg à -21,8 % avec la dose de 2,5 mg après 2 ans). Les taux des triglycérides totaux et de lipoprotéine(a) diminuaient également. La réduction des taux de cholestérol total et de VLDL-C n'était pas dose-dépendante. Les taux de LDL-C ne se modifiaient pas. On ignore encore l'impact clinique de ces observations.

Comme les œstrogènes peuvent entraîner une rétention d'eau, les patientes présentant un trouble de la fonction cardiaque ou rénale doivent être étroitement surveillées.

Pendant le traitement substitutif à base d'œstrogènes ou le THS, surveiller étroitement les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante, car au cours de cette affection, de rares cas d'augmentations importantes des taux plasmatiques de triglycérides donnant lieu à une pancréatite ont été rapportés avec la thérapie par œstrogènes.

Le traitement par TIBOLONE CCD induit une réduction très faible des taux de TBG (thyroid binding globulin, globuline fixant la thyroxine) et de T4 totale. Les taux de T3 totale ne se modifient pas. TIBOLONE CCD diminue les taux de SHBG (sex hormone-binding globulin, protéine porteuse des stéroïdes sexuels), tandis que les taux de CBG (cortisol-binding globulin, transcortine ou protéine porteuse du cortisol) et les taux circulants de cortisol ne se modifient pas.

L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données mettent en évidence un risque accru de démence probable chez les femmes commençant à utiliser un THS continu œstroprogestatif ou à base d'œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.

Excipient

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une

intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Étant donné que TIBOLONE CCD peut augmenter l'activité fibrinolytique du sang, il peut renforcer l'effet des anticoagulants. Cet effet a été démontré avec la warfarine. Il convient donc

de rester prudent en cas d'utilisation simultanée de TIBOLONE CCD et d'anticoagulants, surtout au début ou à l'arrêt du traitement simultané par TIBOLONE CCD. Ajuster la dose de warfarine si cela s'avère nécessaire.

Les informations sont limitées concernant les interactions pharmacocinétiques avec la tibolone. Une étude *in vivo* a révélé qu'un traitement simultané par tibolone pouvait modifier de manière modérée le profil pharmacocinétique du midazolam, un substrat du cytochrome P450 3A4. En conséquence, les interactions au médicament avec d'autres substrats du cytochrome CYP3A4 peuvent être à prévoir.

Les inducteurs du CYP3A4 tels que les barbituriques, la carbamazépine, les hydantoïnes et la rifampicine peuvent augmenter le métabolisme de la tibolone et donc altérer son effet thérapeutique.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs via le CYP3A4. D'un point de vue clinique, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut causer une diminution de l'effet et des modifications du profil des saignements utérins.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

TIBOLONE CCD est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Si une grossesse survient au cours du traitement par TIBOLONE CCD, celui-ci devra être immédiatement interrompu. On ne dispose pas de données cliniques concernant des grossesses exposées à TIBOLONE CCD. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Allaitement

TIBOLONE CCD est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Au cours d'études réalisées chez l'animal, TIBOLONE CCD a exercé des effets néfastes sur la fertilité, en raison de ses propriétés hormonales.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

TIBOLONE CCD n'est pas connu pour exercer des effets sur la vigilance et la concentration.

4.8. Effets indésirables

Cette rubrique décrit les effets indésirables rapportés au cours de 21 études contrôlées par placebo (dont l'étude LIFT) réalisées chez 4079 femmes recevant des doses thérapeutiques de TIBOLONE CCD (1,25 ou 2,5 mg) et chez 3476 femmes recevant un placebo. Au cours de ces études, la durée du traitement variait de 2 mois à 4,5 ans. Le tableau 1 présente les effets indésirables qui se sont avérés plus fréquents de manière statistiquement significative pendant le traitement par TIBOLONE CCD qu'avec le placebo.

Tableau 1 Effets indésirables de TIBOLONE CCD

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à 1/1 000)

Troubles du métabolisme et de la nutrition		Œdème**	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale basse	Gêne abdominale**	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Pilosité anormale	Acné	Prurit**
Affections des organes de reproduction et du sein	Écoulement vaginal Épaississement de la paroi de l'endomètre Hémorragie post-ménopausique Sensibilité des seins à la palpation Prurit génital Candidose vaginale Hémorragie vaginale Douleur pelvienne Dysplasie cervicale Pertes vaginales Vulvovaginite	Inconfort au niveau des seins Infection fongique Mycose vaginale Douleur au niveau du mamelon	
Investigations	Prise de poids Frottis de col anormal *		

* La majorité de ces anomalies consistaient en des modifications bénignes. Les pathologies du col (carcinome du col) n'étaient pas plus fréquentes avec TIBOLONE CCD qu'avec le placebo.

** Ces effets indésirables ont été identifiés lors de la surveillance post-commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée en fonction des essais cliniques pertinents.

Au cours de l'utilisation après la commercialisation du médicament, d'autres effets indésirables ont également été observés : étourdissements, éruption cutanée, dermatose séborrhéique, céphalées, migraine, troubles de la vision (incluant une vision floue), dépression, effets sur le système musculo-squelettique tels que des arthralgies ou des myalgies, et modifications des paramètres de la fonction hépatique.

Rique de cancer du sein

Un risque accru jusqu'à 2 fois plus élevé de cancer du sein a été rapporté chez des femmes prenant une thérapie combinée œstroprogestative pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque chez les utilisatrices d'un traitement par œstrogènes seuls et tibolone est inférieur à celle observée chez les utilisatrices d'associations œstrogènes-progestatifs.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).

Les résultats de la plus vaste étude épidémiologique (Million Women Study) sont présentés ci-dessous.

Tableau 2 Étude Million Women Study – Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans (*2)	Rapport de risque (IC 95 %) (*3)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
THS à base d'œstrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Traitement œstroprogestatif			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolone			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)

*2 : D'après les taux d'incidence de base dans les pays développés.

*3 : Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant, mais augmente avec la durée de l'utilisation.

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées ayant un utérus

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 cas sur 1 000 femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie et n'utilisant aucun THS ni la tibolone.

L'étude randomisée contrôlée par placebo qui incluait des femmes n'ayant jamais subi aucun dépistage d'anomalies de l'endomètre au préalable, et qui reflétait donc la pratique clinique, a identifié le risque le plus élevé de cancer de l'endomètre (étude LIFT, âge moyen 68 ans). Au cours de cette étude, aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été diagnostiqué dans le groupe placebo (n=1 773) après 2,9 années, alors que 4 cas de cancer de l'endomètre ont été diagnostiqués dans le groupe TIBOLONE CCD (n=1 746). Cela correspond à un diagnostic de 0,8 cas supplémentaire de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes ayant utilisé TIBOLONE CCD pendant un an au cours de cette étude (voir rubrique 4.4).

Cancer de l'ovaire

L'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls ou d'œstroprogestatifs est associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse sur 52 études épidémiologiques a constaté un risque accru de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais utilisé (RR 1,43 ; IC 95 % 1,31-1,56). Pour les femmes âgées de 50 à 54 ans sous THS pendant 5 ans, cela équivaut environ à 1 cas supplémentaire sur 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans ne prenant aucun THS, environ 2 femmes sur 2000 présenteront un diagnostic de cancer de l'ovaire sur une période de 5 ans.

Dans l'étude Million Women Study, 5 années de tibolone ont donné 1 cas supplémentaire sur 2500 utilisatrices (voir rubrique 4.4).

Risque de tromboembolie veineuse

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus important de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue de ces incidents est plus probable durant la première année de l'utilisation du THS (voir rubrique 4.4).

Le tableau suivant présente les résultats des études WHI.

Tableau 3. Études WHI – Risque supplémentaire de TEV sur une période de 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque (IC 95%)	Cas supplémentaires sur 1000 femmes sous THS
Œstrogènes seuls voie orale (*4)			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Œstroprogestatifs voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*4 : Étude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie

Risque de maladie coronarienne

Le risque de coronaropathie est légèrement accru chez les utilisatrices d'un THS œstroprogestatif combiné après l'âge de 60 ans (voir rubrique 4.4). Il n'existe aucun élément suggérant que le risque d'infarctus du myocarde avec la tibolone soit différent du risque associé à d'autres THS.

Risque d'accident vasculaire ischémique

- Le risque relatif d'accident vasculaire cérébral ne dépend ni de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais vu qu'à la base, ce risque dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral ischémique augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS ou la tibolone, voir rubrique 4.4.

- L'utilisation d'œstrogènes seuls et d'œstrogène + progestatif est associée à une augmentation du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique de 1.5 fois. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation du THS.

- Une étude randomisée contrôlée d'une durée de 2,9 ans a estimé un risque 2,2 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral chez les femmes (âge moyen 68 ans) ayant utilisé 1,25 mg de TIBOLONE CCD (28/2249), par comparaison avec le placebo (13/2257). La majorité des AVC (80 %) était ischémique.

- À la base, le risque d'accident vasculaire cérébral est fortement corrélé à l'âge. L'incidence sur une période de 5 ans est donc estimée à 3 cas sur 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 cas sur 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans.

- Pour les femmes utilisant TIBOLONE CCD pendant 5 ans, on pourrait s'attendre à environ 4 cas supplémentaires sur 1000 utilisatrices âgées de 50 à 59 ans et 13 cas supplémentaires sur 1000 utilisatrices âgées de 60 à 69 ans.

Tableau 4 Études WHI combinées – Risque supplémentaire d'accident vasculaire ischémique (*5) sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Cas supplémentaires sur 1000 femmes sous THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*5 Aucune différenciation n'a été faite entre AVC ischémique et hémorragique

D'autres effets indésirables ont été signalés en association avec le traitement œstrogène / progestatif:

- Maladie de la vésicule biliaire
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané: chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire
- Démence probable après l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Chez l'animal, la toxicité aiguë de la tibolone est très faible. La survenue de symptômes toxiques n'est donc pas escomptée, même si plusieurs comprimés sont pris simultanément. En cas de surdosage aigu, des nausées, des vomissements et des saignements vaginaux peuvent survenir. Il n'y a pas d'antidote spécifique connu. Un traitement symptomatique peut être administré si cela s'avère nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres oestrogènes, code ATC : G03CX01.

Après administration orale, la tibolone est rapidement métabolisée en trois composés, qui contribuent tous au profil pharmacodynamique de TIBOLONE CCD. Deux de ses métabolites (la 3α-OH-tibolone et la 3β-OH-tibolone) ont une activité de type œstrogénique, tandis que le troisième métabolite (isomère 4Δ de la tibolone) a une activité progestative et de type androgénique.

TIBOLONE CCD se substitue à la production d'œstrogène défaillante chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause. TIBOLONE CCD prévient la perte osseuse engendrée par la ménopause ou l'ovariectomie.

Informations issues des essais cliniques sur TIBOLONE CCD:

Soulagement des symptômes liés au déficit en œstrogènes.

Le soulagement des symptômes ménopausiques survient généralement au cours des premières semaines du traitement.

Effets sur l'endomètre et le profil des saignements.

Des cas d'hyperplasie de l'endomètre et de cancer de l'endomètre ont été rapportés chez des patientes traitées par TIBOLONE CCD (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Une aménorrhée a été rapportée chez 88 % des femmes utilisant TIBOLONE CCD 2,5 mg après 12 mois de traitement. Des saignements irréguliers et/ou un spotting ont été rapportés chez 32,6

% des femmes pendant les 3 premiers mois du traitement et chez 11,6 % des femmes après 11 à 12 mois d'utilisation.

Prévention de l'ostéoporose.

Le déficit en œstrogènes survenant à la ménopause est associé à un renouvellement osseux augmenté lié à un déclin de la masse osseuse. La protection semble efficace aussi longtemps que le traitement est poursuivi. Après son arrêt, la masse osseuse est perdue à la même vitesse que pour les femmes non traitées.

Dans l'étude LIFT, TIBOLONE CCD a réduit le nombre de femmes (âge moyen 68 ans) ayant de nouvelles fractures vertébrales par rapport au placebo au cours des 3 années de traitement (ITT : rapport de cotes TIBOLONE CCD par rapport au placebo 0,57 ; IC 95 % [0,42 ; 0,78]).

Au bout de 2 ans de traitement par TIBOLONE CCD (2,5 mg), l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau lombaire était de 2,6 ± 3,8 %. Le pourcentage de femmes ayant maintenu ou amélioré leur densité minérale osseuse au niveau lombaire pendant le traitement était de 76 %. Une deuxième étude a confirmé ces résultats.

TIBOLONE CCD (2,5 mg) avait également un effet sur la DMO au niveau des hanches. Dans une étude, l'augmentation au bout de 2 ans était de 0,7 ± 3,9 % pour le col du fémur et de 1,7 ? 3,0 % pour la hanche totale. Le pourcentage de femmes ayant maintenu ou amélioré leur densité minérale osseuse au niveau des hanches pendant le traitement était de 72,5 %.

Une deuxième étude a montré que l'augmentation au bout de 2 ans était de 1,3 ± 5,1 % pour le col du fémur et de 2,9 ± 3,4 % pour la hanche totale. Le pourcentage de femmes ayant maintenu ou amélioré leur densité minérale osseuse au niveau des hanches pendant le traitement était de 84,7 %.

Effets sur les seins

Au cours d'études cliniques, la densité mammographique n'était pas augmentée chez les femmes traitées par TIBOLONE CCD par comparaison au placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biotransformation

Après administration par voie orale, la tibolone est rapidement et largement absorbée. En raison de son métabolisme rapide, les taux plasmatiques de tibolone sont très faibles. Les taux plasmatiques de l'isomère 4Δ de la tibolone sont également très bas. En conséquence, certains paramètres pharmacocinétiques n'ont pas pu être déterminés. Les pics de concentration plasmatique des métabolites 3α-OH et 3β-OH sont plus élevés mais sans formation d'une accumulation.

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de TIBOLONE CCD (2,5 mg)

	Tibolone		**Métabolite 3?-OH**		**Métabolite 3β-OH**		**Isomère 4Δ**	
	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	0,4
C_{moy}	-	-	-	1,88	-	-	-	-
T_{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,6
$T_{1/2}$ (h)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-

C_{min} (ng/ml)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
ASC_{0-24} (ng/ml.h)	-	-	52,23	44,73	16,23	9,20	-	-

DU=dose unique, DM=doses multiples

Élimination

L'excrétion de la tibolone se produit principalement sous forme de métabolites conjugués (principalement sulfatés). Une partie du composé administré est excrétée dans l'urine, mais la majorité est éliminée par les selles.

La consommation d'aliments n'a pas d'effet significatif sur l'ampleur d'absorption.

Autres populations particulières

Les paramètres pharmacocinétiques de la tibolone et de ses métabolites se sont avérés indépendants de la fonction rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours d'études réalisées chez l'animal, la tibolone a exercé des effets néfastes sur la fertilité et des effets toxiques sur l'embryon, en raison de ses propriétés hormonales. La tibolone n'était pas tératogène chez la souris et le rat. Chez le lapin, elle avait un potentiel tératogène à des posologies proches des doses induisant l'avortement (voir rubrique 4.6). Dans des conditions *in vivo*, la tibolone n'est pas génotoxique. Même si un effet carcinogène a été observé dans certaines souches de rat (tumeurs hépatiques) et de souris (tumeurs de la vessie), la pertinence clinique de ces observations est incertaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, mannitol, amidon de pomme de terre, stéarate de magnésium, palmitate d'ascorbyle.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC transparent-aluminium : boîtes en carton contenant 1, 3 ou 6 plaquettes thermoformées à 28 ou 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRE CCD

36 RUE BRUNEL

75017 PARIS

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 910 0 5 : plaquette(s) thermoformée(s) PVC aluminium de 28 comprimé(s).
- 34009 300 910 1 2 : plaquette(s) thermoformée(s) PVC aluminium de 30 comprimé(s).
- 34009 300 910 3 6 : plaquette(s) thermoformée(s) PVC aluminium de 84 (3 x 28) comprimé(s).
- 34009 300 910 4 3 : plaquette(s) thermoformée(s) PVC aluminium de 90 (3 x 30) comprimé(s).
- 34009 550 323 9 7 : plaquette(s) thermoformée(s) PVC aluminium de 168 (6 x 28) comprimé(s).
- 34009 550 324 0 3 : plaquette(s) thermoformée(s) PVC aluminium de 180 (6 x 30) comprimé(s).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

23-05-2017 / 13-11-2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.