Shyla® 2,5 mg compresse
tibolone

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Shyla 2,5 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni compressa contiene 2,5 mg di tibolone.
Eccipiente(i) con effetto noto: ogni compressa contiene 43,2 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedi paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse.
Compresse non rivestite di forma rotonda, con colore che varia da bianco a biancastro, di 6 mm di diametro, con bordi smussati senza nessuna indicazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
- Trattamento dei sintomi da carenza di estrogeni nelle donne in post-menopausa, in menopausa da più di un anno.
- Prevenzione dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad alto rischio di sviluppare future fratture, che presentano intolleranze o controindicazioni ad altri medicinali autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi (vedere anche paragrafo 5.1).

Per tutte le donne, la decisione di prescrivere Shyla deve essere basata su una valutazione dei rischi individuali complessivi della paziente, in particolare nelle donne di età superiore a 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
La posologia è di una compressa al giorno. Le compresse devono essere ingerite con un po' d'acqua o altra bevanda, preferibilmente alla stessa ora del giorno.
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 paragrafo 4.4).
Al trattamento con Shyla non deve essere aggiunto un progestinico.

Iniziare la terapia con Shyla
Le donne con menopausa spontanea devono iniziare il trattamento con Shyla almeno 12 mesi dopo l'ultimo ciclo mestruale spontaneo. Nel caso di menopausa indotta chirurgicamente, il trattamento con Shyla può iniziare immediatamente. Le donne trattate con analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), ad esempio per la cura dell'endometriosi, possono iniziare immediatamente il trattamento con Shyla.

Prima di iniziare il trattamento con Shyla deve essere effettuata una valutazione di qualsiasi sanguinamento vaginale irregolare o inatteso, sia nell'ambito della TOS che al di fuori di essa, per escludere malignità (vedere paragrafo 4.3).

Passaggio da una terapia ormonale sostitutiva (TOS) con preparato sequenziale o continuo
Se la donna proviene da una TOS con un preparato sequenziale, il trattamento con Shyla 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.

Compressa dimenticata
Una compressa dimenticata deve essere presa non appena ci si ricordi di farlo, a meno che non siano trascorse più di 12 ore. In quest'ultima circostanza, la dose dimenticata non deve essere presa e la compressa successiva deve essere assunta come di consueto. La dimenticanza di una compressa può aumentare la possibilità di emorragia da rottura e spotting.

Popolazione pediatrica
Non c'è un uso rilevante di Shyla nella popolazione pediatrica.

Anziani
Per gli anziani non sono necessari adattamenti di dosaggio. L'esperienza nel trattamento di donne di età superiore a 65 anni è limitata.

Modo di somministrazione
Per via orale.

4.3 Controindicazioni
- Gravidanza e allattamento
- Tumore al seno accertato, pregresso o sospetto
- Shyla aumenta il rischio di recidiva di tumore al seno negli studi clinici controllati verso placebo
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati o sospetti (ad es. tumore endometriale)
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Iperplasia endometriale non trattata

- Tromboembolia venosa pregressa o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Disturbi trombofilici accertati (ad es. carenza di proteina C, proteina S o antitrombina (vedere paragrafo 4.4)
- Anamnesi di malattie tromboemboliche (ad es. angina, infarto miocardico, ictus o attacco ischemico transitorio (TIA)
- Malattia epatica acuta o anamnesi di malattia epatica, fino a che i valori della funzionalità epatica non sono tornati normali.
- Porfiria
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per il trattamento dei sintomi della post-menopausa, la terapia con Shyla deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influenzino negativamente la qualità della vita. In tutti i casi, deve essere effettuata almeno annualmente un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici e la terapia con Shyla deve essere continuata fino a che i benefici prevalgono sui rischi.

Si deve valutare attentamente per ciascuna donna il rischio di ictus, tumore al seno e, nelle donne con utero intatto, tumore endometriale (vedere più avanti e il paragrafo 4.8), alla luce dei singoli fattori di rischio e tenendo presenti la frequenza e le caratteristiche dei tumori e dell'ictus, in termini di risposta al trattamento, morbosità e mortalità.

L'evidenza riguardante i rischi associati alla TOS o al tibolone nel trattamento della menopausa precoce è limitata. Tuttavia dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il bilancio tra benefici e rischi per queste donne può essere più favorevole rispetto a quello per le donne più anziane.

Esame medico/follow-up

Prima di iniziare o di riprendere una TOS o una terapia con tibolone si deve effettuare una completa anamnesi medica personale e familiare. Gli esami fisici (inclusi quelli pelvici e mammari) devono essere condotti tenendo presenti l'anamnesi, le controindicazioni e le avvertenze per l'uso.

Durante il trattamento, si raccomandano controlli clinici periodici di natura e frequenza adeguate al singolo caso. Le donne devono essere informate su quali mutamenti del seno devono essere segnalati al proprio medico o all'infermiere (vedere "|Tumore al seno" più avanti). Devono essere eseguite indagini cliniche, comprese quelle diagnostiche per immagini appropriate come ad es. la mammografia, secondo i protocolli di screening correntemente accettati, modificati in base alle necessità cliniche del singolo caso.

Condizioni che richiedono uno stretto controllo medico

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 sottoposta a stretto controllo medico. Si deve tenere presente che queste condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Shyla, in particolare:

- Leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere più avanti)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti. ad es. eredità di primo grado per carcinoma mammario
- Ipertensione
- Epatopatie (ad es. adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- Colelitiasi
- Emicrania o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistemico
- Anamnesi di iperplasia endometriale (vedere più avanti)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi

Indicazioni per un'immediata sospensione della terapia:

La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso venga evidenziata l'esistenza di una controindicazione e nei seguenti casi:

- Ittero o alterazione della funzionalità epatica
- Aumento significativo della pressione arteriosa
- Nuovo attacco di cefalea tipo emicrania
- Gravidanza

Iperplasia endometriale e carcinoma

I dati disponibili di studi clinici controllati randomizzati sono contraddittori, tuttavia, gli studi osservazionali hanno costantemente indicato che le donne alle quali viene prescritto Shyla nella normale prassi clinica presentano un aumento del rischio di vedersi diagnosticare un tumore endometriale (vedere anche il paragrafo 4.8). In questi studi il rischio aumenta con la durata d'uso. Il tibolone aumenta lo spessore della parete endometriale, valutato dall'ecografia transvaginale.

Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento (vedere paragrafo 5.1). Le donne devono segnalare tali episodi se questi sono ancora presenti dopo 6 mesi di trattamento, se iniziano dopo quel periodo o se continuano dopo la sospensione del trattamento. Le donne devono essere sottoposte

a esame ginecologico, anche mediante biopsia endometriale per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

Tumore al seno

L'evidenza riguardante il rischio di tumore al seno associato al tibolone è inconcludente. Lo studio Million Women Study (MWS) ha identificato un aumento significativo del rischio di tumore al seno in associazione con l'uso di una dose da 2,5 mg. Tale rischio diventa evidente nell'arco di pochi anni di utilizzo e aumenta con la durata dell'assunzione, per ritornare ai livelli iniziali dopo pochi anni (al massimo cinque) dall'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Non è stato possibile confermare questi risultati in uno studio utilizzando il database GPRD (General Practice Research Database).

La TOS, specialmente il trattamento combinato estroprogestinico, aumenta la densità delle immagini mammografiche e questo può interferire negativamente con l'individuazione radiologica del tumore al seno.

Tumore ovarico

Il tumore ovarico è molto più raro del tumore al seno.

L'evidenza epidemiologica derivante da una vasta meta-analisi suggerisce un rischio leggermente superiore nelle donne sottoposte a TOS a base di soli estrogeni o combinata estroprogestinica, che diventa evidente nell'arco di 5 anni di utilizzo e diminuisce nel tempo dopo l'interruzione del trattamento.

Alcuni studi, compresa la sperimentazione Women's Health Initiative (WHI), suggeriscono che l'uso a lungo termine di TOS combinate può conferire un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio Million Women Study, è stato dimostrato che il rischio relativo di tumore ovarico associato all'uso di tibolone è simile al rischio associato all'uso di altri tipi di TOS.

Tromboembolia venosa

La TOS a base di soli estrogeni o combinata estroprogestinica è associata a un rischio da 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di un evento simile è più probabile nel primo anno di TOS rispetto ai successivi (vedere paragrafo 4.8). In uno studio epidemiologico in cui si fa uso di un database del Regno Unito, il rischio di sviluppare una tromboembolia venosa in associazione al tibolone era inferiore al rischio associato alla TOS tradizionale, ma solo una piccola percentuale di donne faceva uso regolare di tibolone, pertanto non si può escludere un leggero aumento del rischio rispetto a coloro che non ne facevano uso.

Le pazienti con stati trombofilici accertati hanno un rischio aumentato di TEV e la TOS o il tibolone può aggiungersi a questo rischio. Pertanto, la TOS è controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV comprendono uso di estrogeni, età avanzata, intervento di chirurgia maggiore, immobilità prolungata, obesità (IMC > 30 kg/m2), gravidanza/periodo postpartum, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non esiste unanimità di pareri sul possibile ruolo svolto dalle vene varicose nella TEV.

Come per tutti i pazienti in fase postoperatoria, devono essere prese in considerazione misure profilattiche per evitare una TEV dopo l'intervento. Se l'intervento di chirurgia elettiva deve essere seguito da un'immobilizzazione prolungata, si consiglia di interrompere temporaneamente la TOS o il tibolone da 4 a 6 settimane prima, se possibile. Il trattamento non deve essere ripreso fino a quando la donna non è stata completamente mobilizzata.

Nelle donne senza alcuna storia personale di TEV ma con un parente di primo grado con una storia di trombosi in età giovane, può essere offerto uno screening dopo attenta valutazione in merito alle sue limitazioni (lo screening permette di identificare solo una parte dei difetti trombofilici). Qualora venga identificato un difetto trombofilico correlato alla trombosi nei membri familiari o se il difetto è "grave" (ad es. carenze di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), la TOS o il tibolone sono controindicati.

Le donne già in trattamento con una terapia anticoagulante devono essere sottoposte a un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi correlati all'uso della TOS o del tibolone.

Se si sviluppa una tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia, l'assunzione del farmaco deve essere sospesa. Le pazienti devono essere avvertite di mettersi in contatto col proprio medico immediatamente in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolia venosa (ad es. gonfiore doloroso ad una gamba, improvviso dolore toracico, dispnea).

Coronaropatie

Da studi controllati randomizzati non vi è evidenza di una protezione contro l'infarto miocardico nelle donne con o senza coronaropatia in essere che hanno ricevuto una TOS combinata estroprogestinica o a base di soli estrogeni. In uno studio epidemiologico in cui si fa uso del database GPRD, non è stata trovata alcuna evidenza di protezione contro l'infarto miocardico nelle donne in post-menopausa che hanno ricevuto tibolone.

Ictus ischemico
Il tibolone aumenta il rischio di ictus ischemico a partire dal primo anno di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Poiché il rischio di ictus al basale dipende in misura elevata dall'età, l'effetto del tibolone aumenta con l'età.
Altre condizioni
Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
Shyla non è indicato per uso contraccettivo.
Il trattamento con Shyla induce una marcata diminuzione dose-dipendente dei livelli di colesterolo-HDL (da -16,7% con la dose da 1,25 mg a -21,8% con la dose da 2,5 mg dopo 2 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 immodificati. Le implicazioni cliniche di questi risultati non sono note.
Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e pertanto le pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente monitorate.
Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite strettamente durante la terapia estrogenica o la TOS poiché in questa condizione sono stati riportati rari casi di notevoli aumenti dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite a seguito di terapia estrogenica.
Il trattamento con Shyla induce una leggerissima diminuzione della globulina legante la tiroxina (TBG) e del T4 totale. I livelli di T3 rimangono inalterati. Shyla diminuisce il livello di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), ma non influenza i livelli di globulina legante l'ormone corticoide (CBG) e il cortisolo circolante.
La TOS non migliora le funzioni cognitive. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di probabile demenza in donne che iniziano la TOS combinata-continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché Shyla 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 Shyla e anticoagulanti devono essere attentamente monitorate, soprattutto quando si inizia o si interrompe un trattamento concomitante con Shyla . 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.
Composti che inducono CYP3A4 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 erba di San Giovanni (Hypericum Perforatum) possono indurre il metabolismo di estrogeni e progestinici attraverso CYP3A4. Clinicamente, un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può determinare effetti ridotti e variazioni nel profilo del sanguinamento uterino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Shyla è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In caso di gravidanza durante la terapia con Shyla, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. Per Shyla non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Studi condotti su animali hanno mostrato una certa tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani è sconosciuto.
Allattamento al seno
Shyla è controindicato durante il periodo dell'allattamento (vedere paragrafo 4.3).
Fertilità
In studi su animali, Shyla ha dimostrato attività anti-fertilità a causa delle sue proprietà ormonali.

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

Shyla non esercita alcun effetto noto sulla capacità di guidare veicoli o 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 Shyla (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 Shyla rispetto al placebo.

Tabella 1 Effetti indesiderati di Shyla

Classificazione per Sistemi ed Organi	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Edema**	
Patologie gastrointestinali	Dolore dell'addome inferiore	Fastidio addominale**	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Insolita crescita dei capelli	Acne	Prurito**
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Secrezione vaginale Ispessimento della parete dell'endometrio Emorragia post-menopausale Dolorabilità mammaria Prurito vaginale Candidasi vaginale Emorragia vaginale Dolore pelvico Displasia della cervice Secrezione genitale Vulvovaginite	Fastidio mammario 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 Shyla rispetto al placebo.

**Queste reazioni avverse sono state identificate attraverso sorveglianza post-marketing. La classe di frequenza è stata stimata sulla base di sperimentazioni cliniche pertinenti.

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.

Tumore al seno

È stato segnalato un aumento fino a 2 volte del rischio di avere una diagnosi di tumore al seno nelle donne che assumono una terapia combinata estroprogestinica 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 (Million Women Study).

Tabella 2: Million Women study - Stima del rischio aggiuntivo di tumore al seno dopo 5 anni di uso

Fascia di età (anni)	Ulteriori casi ogni 1.000 che non hanno mai usato la TOS per un periodo di 5 anni (*2)	Rapporto del rischio (95% IC) (*3)	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 estroprogestinica			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolone			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)

*2: Ricavato dai tassi di incidenza di base nei paesi sviluppati

*3: Rapporto del rischio globale. Il rapporto del rischio non è costante ma aumenterà con l'aumentare della durata d'uso.

Rischio di tumore endometriale

Donne in post-menopausa con un utero

Il rischio di tumore endometriale 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 il rischio più alto di tumore endometriale (studio LIFT, età media 68 anni). In questo studio non sono stati diagnosticati casi di tumore nel gruppo placebo (n=1.773) dopo 2,9 anni, rispetto a 4 casi di tumore endometriale

diagnosticati nel gruppo trattato con Shyla (n=1.746). Questo corrisponde ad una diagnosi di 0,8 casi addizionali di tumore endometriale ogni 1000 donne che in questo studio hanno usato Shyla per un anno (vedere paragrafo 4.4).

Tumore ovarico

L'uso a lungo termine di soli estrogeni e TOS combinata estroprogestinica è stato associato ad un rischio lievemente aumentato di tumore ovarico (vedere paragrafo 4.4).

Da una meta-analisi su 52 studi epidemiologici è stato segnalato un rischio aumentato di tumore ovarico nelle donne sottoposte a TOS rispetto a quelle donne che non l'hanno mai utilizzata ((RR 1,43, 95% IC 1,31-1,56). Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che hanno usato la TOS per 5 anni, questo ha dato luogo ad 1 caso in più ogni 2000 utilizzatrici. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni non sottoposte a TOS, nel corso di un periodo di 5 anni il tumore ovarico sarà diagnosticato a circa 2 donne su 2.000.

Nel Million Women Study, l'assunzione di tibolone per 5 anni ha dato luogo ad 1 caso in più ogni 2.500 utilizzatrici (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di tromboembolia venosa

La TOS è associata a un rischio da 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di un evento simile è più probabile nel primo anno di 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 (95% IC)	Ulteriori casi per 1.000 utilizzatrici di TOS
Terapia orale a base di soli estrogeni (*4)			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Terapia combinata estroprogestinica			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*4: Studio in donne senza utero

Rischio di cardiopatia coronarica

Il rischio di cardiopatia coronarica è lievemente aumentato nelle utilizzatrici di TOS combinata estroprogestinica di età superiore a 60 anni (vedere paragrafo 4.4). Non c'è alcuna evidenza che suggerisca che il rischio di infarto del miocardio con tibolone è differente dal rischio che c'è con altra TOS.

Rischio di ictus ischemico

- Il rischio relativo di ictus ischemico non dipende dall'età o dalla durata d'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
- L'uso di soli estrogeni e la terapia estrogenica + progestinico è associato ad un aumento del rischio relativo di ictus ischemico fino a 1,5 volte. Il rischio di ictus emorragico non è aumentato durante l'uso di terapia ormonale sostitutiva.
- 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 Shyla (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 Shyla 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.

Tabella 4 Studi WHI combinati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico(*5) 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 (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)

**5: Non è stata fatta distinzione tra ictus ischemico ed emorragico.*

Altre reazioni avverse sono state riportate in associazione al trattamento con estrogeni / progestinici:

- Colecistopatie
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare
- Probabile demenza 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 attraverso il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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

Gruppo farmacoterapeutico: Codice ATC: G03CX01, altri estrogeni.

Dopo somministrazione orale, il tibolone viene rapidamente metabolizzato in tre composti che contribuiscono al profilo farmacodinamico di Shyla. Due di questi metaboliti (3α-OH-tibolone e 3β-OH-tibolone) possiedono un'attività estrogenica, mentre il terzo metabolita (isomero-4Δ del tibolone) possiede un'attività progestinica ed androgenica.

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

Informazioni da studi clinici su Shyla:

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.

Sono state segnalate iperplasia endometriale e tumore endometriale in pazienti trattate con Shyla (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

È stata segnalata amenorrea nell'88% delle donne che usano 2,5 mg di Shyla dopo 12 mesi di trattamento. È 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, Shyla ha ridotto il numero delle donne (età media 68 anni) con nuove fratture vertebrali rispetto al placebo, durante i tre anni di trattamento (ITT: Shyla verso placebo odds ratio 0,57; 95% IC [0,42, 0,78]).

Dopo 2 anni di trattamento con Shyla (2,5 mg), l'aumento della densità minerale ossea (BMD) nella colonna lombare 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.

Shyla 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 delle 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 1,3 ± 5,1% al collo del femore e 2,9 ± 3,4% all'anca totale. La percentuale delle donne che avevano mantenuto o aumentato la BMD nella regione dell'anca durante il trattamento è stata del 84,7%.

Effetti sul seno

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biotrasformazione

Il tibolone è rapidamente e ampiamente assorbito in seguito a somministrazione orale. A causa del rapido metabolismo, i livelli plasmatici del tibolone sono molto bassi. Anche i livelli plasmatici dell'isomero-Δ4 del tibolone sono molto bassi. Pertanto, non è stato possibile determinare alcuni parametri farmacocinetici. I livelli plasmatici di picco dei metaboliti 3α-OH e 3β-OH sono più alti, ma l'accumulo non si verifica.

Tabella 5 Parametri farmacocinetici di Shyla (2,5 mg)

	Tibolone		**3α-OH metabolita**		**3β-OH metabolita**		**Isomero Δ4**	
	DS	**DM**	**DS**	**DM**	**DS**	**DM**	**DS**	**DM**
Cmax (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
Cmedio	-	-	-	1,88	-	-	-	-

	Tibolone		3α-OH metabolita		3β-OH metabolita		Isomero Δ4	
Tmax (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
T1/2 (h)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
Cmin (ng/ml)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
AUC 0-24 (ng/ml.h)	-	-	52,23	44,73	16,23	9,20	-	-

DS = dose singola; DM = dose multipla

Eliminazione

L'escrezione del tibolone avviene principalmente sotto forma di metaboliti coniugati (per lo più solfatati). Parte del composto somministrato viene escreto nell'urina, ma la maggior parte è eliminata con le feci.

Il consumo di cibo non ha effetti significativi sul livello di assorbimento.

Altre popolazioni speciali

I parametri farmacocinetici del tibolone e dei suoi metaboli sono risultati indipendenti dalla funzione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi su animali, Shyla ha dimostrato attività anti-fertilità ed embriotossica a causa delle sue proprietà 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 vescica), la rilevanza clinica di questi effetti è incerta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Shyla contiene:
- lattosio monoidrato
- mannitolo
- amido di patate
- magnesio stearato
- ascorbil palmitato

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione di compresse in blister trasparenti di PVC-Alu: scatole contenenti 1, 3 o 6 blister con 28 o 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest, Ungheria

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

044173019 - "2,5 Mg Compresse" 1x28 Compresse In Blister Pvc-Al

044173021 - "2,5 Mg Compresse" 1x30 Compresse In Blister Pvc-Al

044173033 - "2,5 Mg Compresse" 3x28 Compresse In Blister Pvc-Al

044173045 - "2,5 Mg Compresse" 3x30 Compresse In Blister Pvc-Al

044173058 - "2,5 Mg Compresse" 6x28 Compresse In Blister Pvc-Al

044173060 - "2,5 Mg Compresse" 6x30 Compresse In Blister Pvc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08/03/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

16/12/2017

Classe SSN: A - RR
Monopack 1x30 cpr
P.P.: € 12,49 al lordo degli sconti di legge

GEDEON RICHTER

Depositato in Aifa in data : 18/01/2018 - Cod. KEDP/ VAAL6Z