

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT



comprimés de tibolone

Comprimés, 2,5 mg, par voie orale

Norme du fabricant

Hormonothérapie substitutive (HTS)

BioSyent Pharma Inc.  
2476 rue Argentia, Suite 402  
Mississauga, Ontario  
Canada L5N 6M1  
[www.biosyent.com](http://www.biosyent.com)

Date d'approbation initiale :  
9 MAI 2019

Date de révision :  
17 mai 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 259517

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune.

## TABLE DES MATIÈRES

*Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.*

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement de la posologie .....	6
4.3 Reconstitution .....	6
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	16
7.1.1 Femmes enceintes .....	16
7.1.2 Allaitement .....	16
7.1.3 Enfants .....	16
7.1.4 Personnes âgées .....	16
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>17</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	17
8.2 Effets indésirables identifiés lors des études cliniques .....	18
8.3 Effets indésirables du médicament observés peu souvent au cours des essais cliniques .....	21
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : Hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	22
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché .....	22
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>22</b>
9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves » .....	22
9.3 Interactions médicament-comportement .....	22

9.4	Interactions médicament-médicament.....	23
9.5	Interactions médicament-aliments.....	23
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	23
9.7	Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire.....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>24</b>
10.1	Mode d'action.....	24
10.2	Pharmacodynamique .....	24
10.3	Pharmacocinétique .....	25
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>27</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>28</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>29</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>29</b>
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude .....	29
14.2	Résultats de l'étude.....	30
14.3	Étude comparative de biodisponibilité .....	30
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>31</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>31</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>34</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

Tibella (tibolone) est indiqué pour le traitement à court terme des symptômes vasomoteurs dus à une carence en œstrogènes chez les femmes ménopausées, plus d'un an après la ménopause.

Pour toutes les femmes, la décision de prescrire Tibella devrait être fondée sur une évaluation de l'ensemble des risques individuels spécifiques à chaque patiente et, particulièrement chez les femmes de plus de 60 ans, devrait tenir compte du risque d'accident vasculaire cérébral (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Après une sélection attentive des utilisatrices, Tibella devrait être prescrit durant la plus courte période possible en tenant compte des objectifs du traitement. Revoir la nécessité de poursuivre le traitement après 6 mois, en s'appesantissant sur les risques et les avantages pour l'utilisatrice individuelle à ce moment (y compris de maladies cardiovasculaires, de cancer de l'endomètre et de cancer du sein, voir la rubrique [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Le traitement avec Tibella ne doit continuer que si les bienfaits l'emportent sur les risques.

Tibella ne doit être prescrit qu'aux femmes dont l'utérus est intact, puisque le médicament possède une activité œstrogénique.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (≤ 18 ans) :** L'emploi de Tibella n'est pas pertinent auprès des enfants. *Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada*, par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (>65 ans) :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les personnes âgées. On dispose d'une expérience limitée dans le traitement des femmes de plus de 65 ans.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Dysfonctionnement ou affection hépatiques, tant et aussi longtemps que les résultats des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique ne sont pas revenus à la normale
- Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes confirmées ou présumées (p. ex. cancer de l'endomètre)
- Hyperplasie de l'endomètre, y compris l'hyperplasie endométriale non traitée
- Présence connue ou présumée, ou antécédents de cancer du sein; les essais contrôlés par placebo ont fait ressortir que la tibolone augmentait le risque de récurrence du cancer du sein
- Saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués

- Grossesse ou allaitement confirmé ou présumé
- Présence ou antécédents de maladies thromboemboliques artérielles, (par exemple, angine de poitrine, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, maladie coronarienne, accident ischémique transitoire)
- Présence ou antécédents de thromboembolie veineuse confirmée, tels qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, ou de thrombophlébite évolutive
- Troubles thrombophiliques confirmés (p. ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine)
- Cécité complète ou partielle résultant d'une atteinte vasculaire ophtalmique
- Porphyrie
- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris un ingrédient non médicinal, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

Tibella peut augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein et, chez les femmes ayant un utérus intact, de cancer de l'endomètre et peut dépendre de facteurs de risque individuels (Voir [Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques](#)). Des antécédents médicaux personnels et familiaux complets doivent être effectués avant de commencer le traitement avec Tibella. Des examens réguliers sont recommandés pendant le traitement.

Dans le cadre de l'étude Women's Health Initiative (WHI), on a examiné les bienfaits et les risques pour la santé d'un traitement par voie orale associant des œstrogènes et un progestatif (n = 16 608) ou comportant des œstrogènes seuls (n = 10 739) chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans.

On a observé dans le groupe œstrogènes et progestatif de l'étude WHI (âge moyen de 63,3 ans) un risque accru d'infarctus du myocarde (IM), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein envahissant, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant reçu pendant 5,2 ans un traitement d'association par des œstrogènes conjugués équinés à 0,625 mg par jour et de l'acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg par jour, comparativement à celles qui ont reçu des comprimés placebo.

Dans le groupe œstrogènes seuls de l'étude WHI (âge moyen de 63,6 ans), on a observé un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ayant subi une hystérectomie qui ont reçu pendant 6,8 ans un traitement par des œstrogènes conjugués équinés à 0,625 mg par jour, comparativement à celles ayant reçu des comprimés placebo.

Par conséquent, il est très important de tenir compte des recommandations ci-après au moment de prescrire :

- Les œstrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, **ne doivent pas** être prescrits en prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits à **la dose efficace la plus faible possible** pour l'indication approuvée.

- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits **le moins longtemps possible** pour l'indication approuvée.

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

#### **Commencer à prendre Tibella**

- Tout saignement vaginal irrégulier ou imprévu, lors de la prise ou non d'une hormonothérapie substitutive (HTS), devrait être examiné afin d'exclure toute possibilité de tumeur maligne avant de commencer à prendre Tibella. (Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Les femmes ayant une ménopause naturelle devraient commencer le traitement avec Tibella au moins 12 mois après leur dernière menstruation naturelle. En cas de ménopause provoquée par chirurgie, le traitement avec Tibella peut commencer immédiatement. Les femmes traitées avec des analogues de la gonadolibérine (GnRH), pour l'endométriose par exemple, peuvent commencer immédiatement le traitement avec Tibella.

#### **Remplacement d'une préparation de HTS séquentielle ou d'association continue**

- Si on envisage de remplacer une préparation séquentielle de HTS, le traitement avec Tibella devrait commencer un jour après la fin du traitement précédent. Si on envisage de remplacer une préparation d'association continue de HTS, le traitement peut être amorcé en tout temps.

### **4.2 Posologie recommandée et ajustement de la posologie**

La posologie est un comprimé (2,5 mg) par jour. La dose quotidienne maximale est de 2,5 mg. Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau ou une autre boisson, de préférence au même moment chaque jour. Lorsqu'une boîte est vide, les patientes doivent ouvrir une nouvelle boîte le lendemain afin de ne pas sauter de jours pour prendre le médicament. Tibella peut être administré avec ou sans nourriture.

Un progestatif distinct ne doit pas être ajouté au traitement avec Tibella.

La dose la plus faible et la plus courte durée efficace (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) doivent prévaloir pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes postménopausiques.

L'emploi de Tibella n'est pas pertinent auprès des enfants; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **4.3 Reconstitution**

Sans objet.

### **4.4 Administration**

Pour usage par voie orale uniquement

#### 4.5 Dose oubliée

Si la patiente oublie de prendre une dose, elle doit la prendre le plus tôt possible, à moins qu'il se soit écoulé plus de 12 heures. Dans ce dernier cas, la dose oubliée doit être sautée et il faut poursuivre selon la posologie habituelle. Oublier une dose pourrait augmenter les risques de saignements intermenstruels et de microragie.

### 5 SURDOSAGE

La toxicité aiguë de la tibolone chez l'animal est très faible. Par conséquent, des symptômes toxiques ne devraient pas survenir, même lorsque plusieurs comprimés sont pris simultanément. En cas de surdosage aigu, des nausées, des vomissements et des saignements vaginaux peuvent survenir chez les femmes. Aucun antidote spécifique n'est connu. Un traitement symptomatique peut être administré au besoin.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné du médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimé de 2,5 mg	Palmitate d'ascorbyle, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mannitol, amidon de pomme de terre.

Chaque boîte de Tibella contient 1, 3 ou 6 plaquette(s) alvéolée(s) de 28 comprimés.

### 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir [l'encadré « Mises en garde et précautions importantes »](#) au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

#### Généralités

Le traitement avec Tibella ne doit être instauré pour le soulagement des symptômes de la ménopause que lorsque ces symptômes ont un effet néfaste sur la qualité de vie. Dans tous les cas, on doit évaluer soigneusement les risques et les bienfaits de Tibella au moins annuellement, et ne poursuivre ce traitement que si les bienfaits l'emportent sur les risques.

Le risque d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein et, chez les femmes ayant un utérus intact, de cancer de l'endomètre, doit être étroitement surveillé et peut dépendre de facteurs de risque individuels. On doit garder à l'esprit la fréquence et les caractéristiques des cancers ainsi que des accidents vasculaires cérébraux (AVC) face au traitement, à la morbidité et à la mortalité.

Les éléments de preuve concernant les risques associés à une HTS ou à la tibolone dans le traitement de la ménopause prématurée sont limités. En raison du faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, l'équilibre des bienfaits et des risques pour ces femmes peut être cependant plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Tibella n'est pas utilisé pour prévenir la grossesse.

#### États pathologiques nécessitant une surveillance

Chez les patientes qui présentent ou ont déjà présenté les états suivants et/ou chez lesquelles ces états se sont aggravés pendant la grossesse ou lors d'un traitement hormonal antérieur, une surveillance étroite s'impose. Il faut envisager la possibilité de récurrence ou d'aggravation de ces états pendant le traitement avec Tibella, et en particulier :

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose
- Facteurs de risque de troubles thromboemboliques (voir ci-dessous)
- Facteurs de risque de tumeur œstrogéno-dépendante, p. ex., cancer du sein chez un parent du premier degré
- Hypertension
- Troubles hépatiques (p. ex. adénome hépatique)
- Diabète sucré compliqué ou non de troubles vasculaires
- Cholélithiase
- Migraine ou céphalée intense
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
- Épilepsie
- Asthme
- Otospongiose

#### Motifs d'interruption immédiate du traitement :

Le traitement doit être interrompu advenant une contre-indication ou l'un des états suivants :

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Élévation marquée de la tension artérielle
- Céphalées migraineuses d'apparition nouvelle
- Grossesse

#### **Carcinogénèse et mutagenèse (voir aussi [EFFETS INDÉSIRABLES](#))**

##### *Hyperplasie endométriale et carcinome*

Les données disponibles provenant d'essais cliniques randomisés et contrôlés sont contradictoires; cependant, les études d'observation ont régulièrement démontré que les femmes recevant Tibella en pratique clinique normale ont un risque accru d'un diagnostic de cancer de l'endomètre. Dans ces études, le risque dépendait de l'augmentation de la durée d'utilisation. La tibolone augmente l'épaisseur de la paroi endométriale, telle que mesurée par échographie transvaginale.

Durant les premiers mois de traitement, des saignements intermenstruels et la microrragie peuvent survenir. Il faut conseiller aux femmes d'aviser leur médecin en cas de saignements intermenstruels ou de microrragie encore présents après six mois de traitement, s'ils surviennent par la suite ou se poursuivent après l'arrêt du traitement. Les femmes devraient

subir une consultation médicale pour un examen gynécologique, susceptible d'inclure une biopsie de l'endomètre afin d'exclure un cancer de l'endomètre.

### *Cancer du sein*

Les éléments de preuve concernant le risque de cancer du sein en association avec la tibolone ne sont pas concluants. L'étude *Million Women Study* (MWS) a identifié une augmentation significative du risque de cancer du sein en association avec l'utilisation de la dose de 2,5 mg. Ce risque est apparu quelques années après l'utilisation et a augmenté avec la durée du traitement, pour revenir au niveau initial quelques années (pas plus de cinq ans) après l'arrêt du traitement (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ces résultats n'ont pu être confirmés dans une étude ayant eu recours à la General Practice Research Database (GPRD).

Une HTS, et particulièrement un traitement associant les œstrogènes et la progestérone, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut nuire à la détection radiologique du cancer du sein.

Selon les données épidémiologiques recueillies jusqu'à présent, le recours à un traitement associant les œstrogènes plus un progestatif pour les femmes ménopausées est associé à une augmentation du risque de cancer du sein envahissant.

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS associant des œstrogènes et un progestatif pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 8 cas de plus de cancer du sein envahissant (38 pour une HTS d'association comparativement à 30 dans le groupe placebo).

Toujours selon l'étude WHI, les cancers du sein envahissants ayant été diagnostiqués dans le groupe œstrogènes et progestatif étaient semblables sur le plan histologique, mais les tumeurs étaient de plus grande taille (moyenne [é.-t.], 1,7 cm [1,1] vs 1,5 cm [0,9], respectivement;  $p = 0,04$ ) et avaient atteint un stade plus avancé, comparativement aux cas diagnostiqués chez les patientes du groupe placebo. Le pourcentage de femmes ayant obtenu des résultats anormaux à la mammographie (recommandations de suivi plus fréquent, observation douteuse ou fortement évocatrice d'une tumeur maligne) était considérablement plus élevé dans le groupe ayant pris des œstrogènes et un progestatif que dans le groupe placebo. Cette différence s'est manifestée un an après le début de l'étude et a persisté au cours des années suivantes.

Dans le groupe œstrogènes seuls de l'étude WHI, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée pour ce qui est de la fréquence du cancer du sein envahissant chez les femmes ayant subi une hystérectomie qui ont reçu des œstrogènes conjugués équinés, en comparaison aux femmes sous placebo.

On conseille de ne pas prescrire d'œstrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, aux femmes atteintes d'un cancer du sein ou à celles ayant des antécédents de la maladie (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

La prudence s'impose lorsqu'on prescrit des œstrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, aux femmes qui présentent des facteurs de risque associés à l'apparition d'un cancer du sein, notamment de lourds antécédents familiaux de cancer du sein (chez une parente du premier degré), ou une affection mammaire liée à un accroissement du risque (résultats anormaux à la mammographie ou hyperplasie atypique à la biopsie)

Les autres facteurs de risque connus du cancer du sein, comme la nulliparité, l'obésité,

l'apparition précoce des premières règles, l'âge avancé à la première grossesse à terme et la ménopause, doivent aussi être évalués.

Il est recommandé que les femmes passent une mammographie avant le début de la HTS, puis à intervalles réguliers durant le traitement, selon la fréquence jugée appropriée par le médecin traitant et le risque perçu pour chaque patiente.

Les bienfaits généraux et les risques de l'hormonothérapie substitutive doivent être envisagés sous tous les angles et faire l'objet d'une discussion avec la patiente. Il est important d'informer la patiente de l'augmentation modeste du risque de recevoir un diagnostic de cancer du sein après 4 ans d'une HTS associant les œstrogènes et la progestérone (d'après les résultats de l'étude WHI) et de soupeser ce risque en fonction des bienfaits connus du traitement.

Le médecin doit également enseigner à la patiente comment effectuer l'autoexamen régulier des seins.

#### *Cancer de l'ovaire*

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

Les preuves épidémiologiques d'une méta-analyse d'envergure suggèrent un risque légèrement plus élevé chez les femmes qui prennent des œstrogènes seuls ou une HTS associant les œstrogènes et la progestérone qui se manifeste dans un délai de cinq ans d'utilisation et diminue avec le temps après l'arrêt.

D'autres études, y compris l'essai *Women's Health Initiative* (WHI), suggèrent que l'utilisation d'une HTS d'association peut être associée à un risque semblable, ou légèrement plus faible (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'étude *Million Women Study* a démontré que le risque relatif de cancer de l'ovaire avec l'utilisation de la tibolone était semblable au risque associé à l'utilisation d'autres types de HTS.

#### **Appareil cardiovasculaire**

##### *Thromboembolie veineuse*

L'utilisation d'œstrogènes seuls ou d'une HTS en association (œstrogène-progestatif) est associée à un risque de 1,3 à 3 fois plus élevé de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. L'apparition d'un tel incident est plus probable dans la première année d'utilisation de l'HTS que par la suite. Dans le cadre d'une étude épidémiologique à l'aide d'une base de données au Royaume-Uni, le risque de TEV en association avec la tibolone était moins élevé que le risque associé aux HTS conventionnelles, mais seulement une faible proportion de femmes étaient des utilisatrices actuelles de la tibolone et une petite augmentation du risque par rapport à la non-utilisation ne peut pas être exclue.

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS associant des œstrogènes et un progestatif pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 18 cas de plus de thromboembolies veineuses, y compris 8 cas de plus d'embolies pulmonaires. Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS comportant des œstrogènes seuls pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 7 cas de plus de thromboembolies veineuses, sans observer toutefois de différence statistiquement significative pour ce qui est de la fréquence de l'embolie pulmonaire.

Les patientes qui présentent des états thrombophiliques connus ont un risque accru de TEV et

une HTS ou la tibolone peut ajouter à ce risque. L'HTS est donc contre-indiquée chez ces patientes.

Les facteurs de risque généralement reconnus de TEV comprennent l'utilisation des œstrogènes, l'âge avancé, une chirurgie majeure, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), la grossesse et la période post-partum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'y a pas de consensus sur le rôle possible des varices dans la TEV. Comme pour toutes les patientes en phase postopératoire, il faut envisager des mesures prophylactiques afin de prévenir une TEV à la suite d'une chirurgie. Si une période d'immobilisation prolongée doit survenir après une intervention chirurgicale programmée, il est recommandé de cesser temporairement la HTS ou la tibolone de quatre à six semaines auparavant, si possible. Le traitement ne doit pas être repris tant que la patiente n'a pas entièrement recouvré sa mobilité.

Chez les femmes sans antécédents de TEV, mais dont des parents du premier degré ont déjà eu une thrombose à un âge jeune, on peut envisager un dépistage de la thrombophilie après les avoir bien informées de ses limites (seulement une proportion d'anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage). Si une anomalie thrombophilique est constatée et séparée par thrombose des membres de la famille, ou si l'anomalie constatée est « grave » (p.ex. déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une combinaison d'anomalies), la HTS ou la tibolone est alors contre-indiquée.

Les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant nécessitent de soupeser attentivement les risques et les avantages d'utiliser la HTS ou la tibolone.

Si une TEV est observée après l'amorce du traitement, l'administration du médicament doit être interrompue. Il faut informer la patiente de contacter immédiatement son professionnel de la santé si elle constate un symptôme thromboembolique potentiel (par ex. enflure douloureuse d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

#### *Maladie coronarienne (MC)*

Les essais contrôlés randomisés n'ont démontré aucune preuve de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne existante ayant reçu une HTS uniquement à base d'œstrogènes ou associant les œstrogènes et la progestérone. Dans le cadre d'une étude épidémiologique à l'aide des données de la GPRD, on n'a trouvé aucune preuve de protection contre l'infarctus du myocarde chez des femmes ménopausées ayant reçu la tibolone.

Les résultats des études *Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies* (HERS et HERS II) et de l'étude *Women's Health Initiative* (WHI) révèlent que l'emploi d'une association d'œstrogènes plus un progestatif est associé à une augmentation du risque de coronaropathie chez la femme ménopausée.

#### Résultats de l'étude WHI

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS associant des œstrogènes et un progestatif pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 7 cas de plus de coronaropathies (37 pour une HTS en association comparativement à 30 pour le placebo).

Dans le volet œstrogénothérapie seule de l'étude WHI réunissant des femmes hystérectomisées, dans une population de 10 000 femmes, et en un an, on a noté l'absence d'une différence statistiquement significative quant au taux de coronaropathies.

### Résultats des études HERS et HERS II

L'étude HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), un essai clinique comparatif avec placebo, a été réalisée après répartition aléatoire auprès de femmes ménopausées souffrant d'une cardiopathie documentée (n = 2673; moyenne d'âge : 66,7 ans). Dans le cadre de cette étude de prévention secondaire de la maladie coronarienne, le traitement par voie orale associant 0,625 mg/jour d'œstrogènes conjugués équins et 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone n'a démontré aucun bienfait sur le plan cardiovasculaire. Plus précisément, durant la période de suivi moyenne de 4,1 ans, l'association CECÉ/MPA n'a pas réduit le taux global d'accidents coronariens chez les femmes ménopausées ayant une coronaropathie établie. On a relevé un plus grand nombre de manifestations coronariennes dans le groupe ayant reçu le traitement hormonal que dans le groupe placebo durant la première année, mais non au cours des années qui ont suivi.

Parmi le groupe de femmes ayant participé à l'enquête HERS initiale, 2 321 ont accepté de participer une étude de prolongation ouverte, désignée HERS II. La période de suivi moyenne durant cette autre phase a été de 2,7 ans, portant la période totale de suivi à 6,8 ans. Après 6,8 ans, l'hormonothérapie n'a pas réduit le risque de manifestations cardiovasculaires chez les femmes atteintes d'une maladie coronarienne.

### *AVC ischémique (voir aussi [Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques](#))*

La tibolone augmente le risque d'AVC ischémique de la première année de traitement. Le risque de fond d'AVC dépend fortement de l'âge, de sorte que l'effet de la tibolone augmente avec l'âge avancé.

Selon les résultats de l'étude WHI, l'emploi tant des œstrogènes seuls que d'une association d'œstrogènes plus progestatif est lié à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral chez la femme ménopausée.

### Résultats de l'étude WHI

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS associant des œstrogènes et un progestatif pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 8 cas de plus d'accidents cérébrovasculaires (29 pour une HTS d'association comparativement à 21 pour le placebo).

Sur 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de la WHI portant sur l'œstrogénotherapie simple chez des femmes ayant subi une hystérectomie, on a décelé : 12 cas de plus d'accident vasculaire cérébral (44 femmes traitées par œstrogénotherapie simple contre 32 recevant le placebo).

### *Tension artérielle*

Les utilisatrices de produits d'hormonothérapie substitutive accusent parfois une hausse tensionnelle. La pression artérielle doit donc être surveillée pendant tout le traitement avec l'HTS. L'élévation de la pression artérielle des patientes habituellement normotendues ou hypertendues devrait faire l'objet d'un suivi; l'HTS pourrait devoir être interrompue.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Autant que l'on sache, Tibella n'influe pas sur la vigilance ni sur la concentration. La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

### **Oreilles/nez/gorge**

### *Otospongiose*

Il importe de faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'œstrogènes chez les patientes avec une otospongiose.

## **Système endocrinien et métabolisme**

### *Métabolisme du glucose et des lipides*

Les patientes présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Le traitement avec Tibella entraîne une diminution du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité [HDL] (de -16,7 % avec une dose de 1,25 mg à -21,8 % pour la dose de 2,5 mg après 2 ans). Les niveaux totaux des triglycérides et des lipoprotéines(a) ont aussi été réduits. La diminution du taux de cholestérol des lipoprotéines de très faible densité (C-VLDL) n'était pas dépendante de la dose. Les niveaux de C-LDL étaient inchangés. Les implications cliniques de ces observations demeurent toutefois inconnues.

Les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante doivent faire l'objet d'un suivi étroit durant l'œstrogénothérapie ou l'HTS, parce que des cas rares d'augmentation importante des taux plasmatiques de triglycérides ayant conduit à une pancréatite ont été signalés chez des patientes sous œstrogénothérapie qui présentaient cette affection.

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. De plus, on recommande que des mesures soient prises pour abaisser le taux de lipides avant l'instauration du traitement.

On a observé une baisse de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides chez un pourcentage significatif de patientes ménopausées ou en péri-ménopause. En conséquence, les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète devraient faire l'objet d'une surveillance étroite afin qu'on puisse déceler toute altération du métabolisme des glucides ou des lipides, et plus particulièrement des triglycérides.

### *Métabolisme du calcium et du phosphore*

Avec ou sans progestatif administré en concomitance, les œstrogènes en administration prolongée influencent le métabolisme du calcium et du phosphore; ils doivent donc être utilisés avec prudence chez les patientes atteintes de troubles du métabolisme ou de maladie osseuse maligne accompagnée d'hypercalcémie de même que chez celles qui souffrent d'insuffisance rénale.

### *Hypothyroïdie*

Les patientes qui suivent une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent aussi des œstrogènes doivent subir une évaluation périodique de la fonction thyroïdienne afin d'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes se maintiennent dans une plage acceptable (voir [Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire](#)).

Le traitement avec Tibella entraîne une très légère diminution du taux de globuline transporteuse de la thyroxine (TBG) et T4 totale. Les concentrations de T3 demeurent inchangées. La tibolone diminue le taux de protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), tandis que les niveaux de transcortine (CBG) et du cortisol en circulation restent inchangés.

## **Appareil génito-urinaire**

### *Saignement vaginal*

En présence de saignement vaginal jugé anormal en raison de sa prolongation, de son irrégularité ou de son abondance pendant le traitement, on devra procéder à des épreuves diagnostiques afin d'exclure la possibilité d'un cancer de l'utérus, et on devra réévaluer le traitement (voir aussi [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#))

### *Fibromyome utérin*

La prise d'œstrogènes peut faire augmenter la taille d'un fibromyome utérin existant. Le cas échéant, ou en cas de douleur ou de sensibilité au niveau d'un léiomyome, le traitement doit être cessé et un examen approprié doit être effectué.

### *Endométriose*

La prise d'œstrogènes peut entraîner l'apparition ou l'aggravation de symptômes et de signes physiques associés à une endométriose déjà diagnostiquée.

## **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

### *Affections de la vésicule biliaire*

On a rapporté chez les femmes ménopausées qui reçoivent des œstrogènes un risque de 2 à 4 fois plus élevé d'affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

### *Ictère*

La prudence s'impose lors du traitement de patientes ayant des antécédents d'affections hépatiques et/ou biliaires. On doit cesser le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique et en rechercher la cause.

### *Exploration de la fonction hépatique*

Des épreuves d'exploration fonctionnelle du foie devraient être réalisées périodiquement chez les femmes soupçonnées d'avoir une maladie du foie. Pour obtenir des renseignements sur les épreuves des fonctions endocrinienne et hépatique, voir la rubrique intitulée [Surveillance et épreuves de laboratoire](#).

## **Système immunitaire**

### *Angioedème*

Les œstrogènes peuvent causer ou exacerber des symptômes d'œdème angioneurotique, en particulier chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

### *Lupus érythémateux disséminé*

Une attention particulière doit être portée aux femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé puisque les HTS peuvent entraîner une exacerbation de cette maladie.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Des antécédents médicaux personnels et familiaux complets doivent être effectués, comprenant la mesure de la pression artérielle, avant de commencer ou d'amorcer de nouveau la HTS (incluant la tibolone). Le médecin doit faire un examen des seins et un examen pelvien adéquats, ainsi qu'un test de Pap. Une biopsie de l'endomètre ne doit être faite que si cela est indiqué. La patiente doit avoir subi certains tests de base, notamment une mammographie, une mesure de la glycémie et des taux sanguins de calcium, de triglycérides et de cholestérol et les épreuves fonctionnelles hépatiques.

Le premier examen de rappel doit avoir lieu dans les 3 à 6 mois qui suivent le début du traitement, afin d'évaluer la réponse de la patiente. Par la suite, il convient de procéder au

moins 1 fois par année à un examen. Les examens appropriés doivent être effectués régulièrement, à une fréquence déterminée par le médecin.

Le médecin devrait également discuter avec la patiente de l'importance de l'auto-examen régulier des seins.

Lors du traitement, des examens réguliers sont recommandés, en adaptant leur fréquence et leur nature selon chaque femme. Les patientes devraient aviser leur professionnel de la santé de tout changement au niveau des seins (voir « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens diagnostiques, y compris des outils d'imagerie appropriés comme la mammographie, devraient être effectués conformément aux pratiques de dépistage actuellement acceptées, modifiés pour les besoins cliniques de la patiente.

## **Systeme nerveux**

### *Insuffisance vasculaire cérébrale*

Les patientes chez qui apparaissent des troubles visuels, des migraines classiques, une aphasia transitoire, une paralysie ou une perte de conscience devraient cesser de prendre ce médicament.

Les patientes ayant des antécédents de migraine classique et qui présentent une récurrence ou une aggravation des symptômes de migraine doivent être évaluées de nouveau.

### *Démence*

La HTS n'améliore pas la fonction cognitive.

Les données épidémiologiques dont on dispose révèlent que l'emploi d'un traitement associant des œstrogènes et un progestatif chez les femmes âgées de 65 ans et plus peut accroître le risque de démence probable.

La *Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)*, une sous-étude clinique réalisée dans le cadre de l'étude WHI, avait pour but d'évaluer si l'hormonothérapie substitutive (administration par voie orale d'œstrogènes et de progestérone ou d'œstrogènes seuls) réduisait le risque de démence chez des femmes ménopausées de 65 ans et plus (min.-max. : 65-79 ans) qui ne souffraient pas de démence au départ

Dans le groupe œstrogènes et progestatif de l'étude WHIMS (n = 4 532), des femmes dont l'utérus était intact ont reçu chaque jour un traitement associant 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, ou un placebo, pendant 4,05 ans en moyenne. Les résultats, extrapolés pour une population de 10 000 femmes traitées pendant un an, ont démontré 23 cas de plus de démence probable (45 avec l'HTS d'association et 22 avec le placebo).

Dans le volet œstrogénothérapie seule de l'étude WHIMS (n = 2 947), des femmes hystérectomisées ont pris tous les jours 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués ou un placebo pendant une période moyenne de 5,21 années. Les résultats, extrapolés pour une population de 10 000 femmes traitées pendant un an, ont démontré 12 cas de plus de démence probable (37 chez les femmes sous œstrogénothérapie seule contre 25 dans le groupe placebo), toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative.

Lorsqu'on réunit les données recueillies dans les 2 groupes de traitement de l'étude WHIMS (œstrogènes et progestatif et œstrogènes seuls), conformément au protocole original, on

obtient pour 10 000 femmes traitées pendant 1 an 18 cas de plus de démence probable (41 chez les femmes sous œstrogènes et progestatif et œstrogènes seuls contre 23 dans le groupe placebo).

### *Epilepsie*

Il convient de porter une attention particulière aux femmes souffrant d'épilepsie, car la prise d'œstrogènes (combinés ou non à des progestatifs) peut causer une exacerbation de cette affection

### **Fonction rénale**

#### *Rétention liquidienne*

Les œstrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, peuvent entraîner une rétention liquidienne. En conséquence, on doit faire preuve d'une prudence toute particulière dans les cas de dysfonction cardiaque ou rénale, d'épilepsie ou d'asthme. Si, dans l'un des cas mentionnés ci-dessus, l'aggravation de la pathologie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement, les bienfaits et les risques du traitement devraient être réévalués pour chaque patiente.

### **Santé sexuelle**

#### ***Reproduction et fertilité***

L'administration de la tibolone peut entraîner des effets anti-fécondité et embryotoxiques, vraisemblablement en raison de ses propriétés hormonales.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes** (voir [Contre-indications](#))

Tibella est contre-indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient durant le traitement par Tibella, il faut interrompre immédiatement ce dernier. On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant les grossesses survenues sous Tibella. Les études dans des modèles animaux ont montré un effet toxique sur la reproduction. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#))

### **7.1.2 Allaitement** (voir [Contre-indications](#))

Tibella est contre-indiqué pendant l'allaitement.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (≤ 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

L'emploi de Tibella n'est pas pertinent auprès des enfants.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les personnes âgées. On dispose d'une expérience limitée dans le traitement des femmes de plus de 65 ans.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) en ce qui a trait à l'induction de néoplasmes malins et aux effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux.

Les effets indésirables suivants ont été signalés à la suite de l'emploi d'associations œstroprogestatives en général :

#### *Troubles des systèmes sanguin et lymphatique*

Altération des résultats des tests de coagulation (voir [Mises en gardes et précautions, Interactions médicament-examen de laboratoire](#))

#### *Troubles cardiaques*

Palpitations; augmentation de la pression artérielle (voir [Mises en garde et précautions](#)); thrombose coronarienne.

#### *Troubles endocriniens*

Augmentation de la glycémie; diminution de la tolérance au glucose.

#### *Troubles oculaires*

Lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne, névrite optique); troubles de la vue; accentuation de la courbure de la cornée; intolérance aux lentilles cornéennes.

#### *Troubles gastro-intestinaux*

Nausées; vomissements; malaise abdominal (crampes, sensation de pression, douleur, ballonnement).

#### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Fatigue; modification de l'appétit; variation du poids; modification de la libido.

#### *Troubles hépatobiliaires*

Trouble de la vésicule biliaire; dysfonction hépatique asymptomatique; ictère cholestatique.

#### *Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif*

Possibilité d'une douleur ostéo-musculaire, y compris des douleurs crurales non liées à une affection thromboembolique (douleur habituellement transitoire, durant de 3 à 6 semaines).

#### *Troubles du système nerveux*

Aggravation des crises de migraine; céphalées; étourdissements; névrite.

#### *Troubles psychiatriques*

Dépression; nervosité; irritabilité.

#### *Troubles rénaux et urinaires*

Cystite; dysurie; rétention sodique; œdème.

#### *Troubles des organes de reproduction et du sein*

Saignements intermenstruels; microrragie; modification du flux menstruel; dysménorrhée; démangeaisons et écoulements vaginaux; dyspareunie; hyperplasie de l'endomètre;

manifestations rappelant le syndrome prémenstruel; réactivation de l'endométriose; modification de l'érosion cervicale et de la sécrétion cervicale; gonflement et sensibilité mammaires.

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés*

Chloasma ou mélasme, qui peuvent persister à l'arrêt du traitement; érythème polymorphe; érythème noueux; éruption hémorragique; perte de cheveux; hirsutisme et acné.

*Troubles vasculaires*

Cas isolés de thrombophlébite; troubles thromboemboliques.

**8.2 Effets indésirables identifiés lors des études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent donc ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel.

Cette section décrit les effets indésirables qui ont été enregistrés dans 21 études contrôlées contre placebo (y compris l'étude LIFT), auprès de 4 079 femmes recevant des doses thérapeutiques (1,25 mg ou 2,5 mg) de tibolone et 3 476 femmes recevant le placebo. La durée du traitement dans ces études variait de 2 mois à 4,5 ans. Table 2 montre les effets indésirables survenus plus fréquemment de façon statistique et significative pendant le traitement avec la tibolone qu'avec le placebo.

**Table 2 : Effets indésirables les plus fréquents**

<b>Classe de système-organes</b>	<b>Fréquents (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Douleur au bas de l'abdomen
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Pilosité excessive
<b>Troubles des organes de reproduction et du sein</b>	Épaississement de l'endomètre
	Sensibilité mammaire
	Prurit génital
	Candidose vaginale
	Hémorragie vaginale
	Douleur pelvienne
	Dysplasie cervicale
	Écoulements génitaux
	Vulvo-vaginite

<b>Examens</b>	Gain pondéral Frottis cervical anormal
----------------	---

\* Saignements survenant au moins 12 mois après l'arrêt des menstruations.

### *Cancer du sein*

Un risque jusqu'à deux fois accru d'avoir un cancer du sein diagnostiqué est signalé chez les femmes prenant une association d'œstrogènes et de progestérone depuis plus de cinq ans.

Toute augmentation du risque chez les utilisatrices des traitements uniquement à base d'œstrogènes et de tibolone est considérablement plus faible que celle observée avec les utilisatrices d'une association œstroprogestative.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation.

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

**Table 3 Étude *Million Women Study* – estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans d'utilisation**

Âge (Années)	Cas additionnels par 1 000 femmes n'ayant jamais pris une HTS sur une période de 5 ans <sup>a</sup>	Rapport de risque (IC 95 %) <sup>b</sup>	Cas additionnels par 1 000 utilisatrices de HTS sur 5 ans (IC 95 %)
<b>HTS uniquement à base d'œstrogènes</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Association œstrogène-progestatif</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
<b>Tibolone</b>			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
<sup>a</sup> : Tiré des taux d'incidence au début de l'étude dans les pays industrialisés <sup>b</sup> : Rapport de risque global. Le rapport de risque n'est pas constant, mais va augmenter avec la durée d'utilisation			

### *Risque de cancer de l'endomètre*

#### Les femmes ménopausées ayant un utérus

Le risque de cancer de l'endomètre touche environ 5 femmes sur 1 000 ayant un utérus et ne prenant pas une HTS ou tibolone.

L'étude randomisée et contrôlée contre placebo qui incluait des femmes n'ayant pas été dépistées pour des anomalies de l'endomètre au départ, et qui reflétait donc la pratique clinique, a identifié les risques les plus élevés de cancer de l'endomètre (étude LIFT, âge moyen 68 ans). Dans cette étude, aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été diagnostiqué dans le groupe placebo (n=1 773) après 2,9 ans, comparativement à quatre cas de cancer de l'endomètre dans le groupe tibolone (n=1 746). Cela correspond à un diagnostic de 0,8 cas additionnel de cancer de l'endomètre par groupe de 1 000 femmes ayant utilisé la tibolone pendant un an dans cette étude.

### *Cancer de l'ovaire*

L'utilisation d'œstrogènes seuls ou d'une HTS associant les œstrogènes et la progestérone a été associée à un risque légèrement accru de diagnostic de cancer de l'ovaire.

Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer de l’ovaire chez les femmes utilisant actuellement une HTS, comparativement à celles n’ayant jamais utilisé une HTS (RR 1,43, IC 95 % : 1,31-1,56). Pour les femmes âgées de 50 à 54 ans et prenant une HTS depuis cinq ans, cela entraîne environ un cas additionnel par 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans ne prenant pas une HTS, environ deux femmes sur 2 000 auront un diagnostic de cancer de l’ovaire sur une période de 5 ans.

Dans l’étude *Million Women Study*, la prise de la tibolone pendant cinq ans a entraîné un cas additionnel par 2 500 utilisatrices.

#### *Risque de thromboembolie veineuse*

La HTS est associée à un risque de 1,3 à 3 fois plus élevé de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. L'apparition d'un tel incident est plus probable dans la première année d'utilisation de la HTS.

Les résultats des études de la WHI sont présentés.

**Tableau 4 : Études de la WHI - Risque additionnel de TEV sur 5 années d'utilisation**

Âge (années)	Incidence par 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque (IC 95 %)	Autres cas par 1000 utilisatrices de HTS
<b>Oestrogènes oraux seuls<sup>c</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Association orale (œstrogène-progestatif)</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

<sup>c</sup>: Étude chez les femmes n'ayant pas d'utérus

#### *Risque de maladie coronarienne*

Le risque de maladie coronarienne est légèrement plus élevé chez les utilisatrices d'une HTS associant les œstrogènes et la progestérone après l'âge de 60 ans. Aucun élément de preuve ne suggère que le risque d'infarctus du myocarde avec tibolone est différent du risque avec d'autres HTS.

#### *Risque d'AVC ischémique*

- Le risque relatif d'AVC ischémique n'est pas dépendant de l'âge ou de la durée d'utilisation, mais comme le risque de fond est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC ischémique chez les femmes prenant une HTR ou la tibolone va augmenter avec l'âge, voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- L'utilisation d'œstrogènes seuls et du traitement associant œstrogènes et progestatif est associée à un risque relatif d'AVC ischémique accru jusqu'à 1,5 fois. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté pendant l'utilisation de la HTS.
- Une étude contrôlée et randomisée sur 2,9 années a estimé à 2,2 fois l'augmentation du risque d'AVC chez les femmes (âge moyen de 68 ans) qui ont utilisé 1,25 mg de tibolone (28/2 249) comparativement au placebo (13/2 257). La majorité (80 %) des AVC ont été des accidents ischémiques.

Le risque de fond d'AVC est fortement dépendant de l'âge. Ainsi, l'incidence au début de l'étude sur une période de 5 ans est estimée à 3 femmes sur 1 000 âgées de 50 à 59 ans, et à 11 femmes sur 1 000 âgées de 60 à 69 ans.

- Pour les femmes qui utilisent la tibolone depuis 5 ans, le nombre de cas additionnels devrait être d'environ 4 utilisatrices sur 1 000 âgées de 50 à 59 ans, et 13 utilisatrices sur 1 000 âgées de 60 à 69 ans.

**Tableau 5 : Études sur les associations de la WHI - Risque additionnel d'AVC ischémique<sup>d</sup> sur 5 années d'utilisation**

Âge (années)	Incidence par 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque (IC 95 %)	Cas additionnels par 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

<sup>d</sup> aucune différenciation n'a été faite entre les AVC ischémiques et les AVC hémorragiques

D'autres effets indésirables ont été rapportés concernant l'association œstro-progestative :

- Maladie de la vésicule biliaire
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire
- Démence probable après l'âge de 65 ans

### 8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie

Non applicable. Il n'y a pas d'utilisation pertinente de Tibella dans la population pédiatrique.

### 8.3 Effets indésirables du médicament observés peu souvent au cours des essais cliniques

**Tableau 6 Effets indésirables peu fréquents et rares observés au cours des essais cliniques**

Classe de système-organes	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Oedème	
Troubles gastro-intestinaux	Malaises abdominaux	
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Prurit
Troubles des organes de reproduction et du sein	Malaise mammaire Infection fongique Mycose vaginale Inconfort au niveau des mamelons	

### 8.3.1 Effets indésirables moins fréquents des essais cliniques – Pédiatrie

Sans objet. Il n'y a pas d'utilisation pertinente de Tibella dans la population pédiatrique.

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : Hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Le traitement avec Tibella provoque une diminution marquée liée à la dose pour le cholestérol-HDL (allant de -16,7 % avec une dose de 1,25 mg à -21,8 % pour la dose de 2,5 mg après deux ans). Les niveaux totaux des triglycérides et des lipoprotéines(a) ont aussi été réduits. La diminution du cholestérol total et des niveaux de C-VLDL n'était pas dépendante de la dose. Les niveaux de C-LDL étaient inchangés. Les implications cliniques de ces observations demeurent toutefois inconnues.

#### 8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Depuis la commercialisation, d'autres effets indésirables qui ont été observés incluent : étourdissements, éruption cutanée, dermatose séborrhéique, maux de tête, migraines, troubles visuels (y compris une vision floue), dépression, effets sur le système musculosquelettique tels qu'arthralgie ou myalgie, des changements dans les paramètres de la fonction hépatique, œdème, malaise abdominal et prurit.

Si les effets indésirables persistent, il y a lieu de réévaluer la nécessité de prescrire une HTS.

### 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

#### 9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

##### Interactions médicamenteuses graves

- Tibella peut augmenter l'activité fibrinolytique dans le sang et donc accentuer l'effet des anticoagulants. Cet effet a été démontré avec la warfarine.
- Les préparations de millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes et progestatifs via le CYP3A4. Cela peut entraîner des changements dans le profil des saignements utérins.

#### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il y a peu d'information concernant les interactions pharmacocinétiques avec la tibolone.

- Les œstrogènes peuvent diminuer l'efficacité des anticoagulants, des antidiabétiques et des antihypertenseurs.
- Les préparations inductrices des enzymes hépatiques (par exemple, les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine) peuvent entraver l'action des progestatifs administrés par voie orale.

#### 9.3 Interactions médicament-comportement

Il n'existe aucune information concernant les interactions avec les choix de mode de vie.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Puisque Tibella peut augmenter l'activité fibrinolytique dans le sang, il peut accentuer l'effet des anticoagulants. Cet effet a été démontré avec la warfarine. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'utilisation simultanée de Tibella et des anticoagulants, en particulier lors de l'amorce ou de l'arrêt d'un traitement concurrent de Tibella. Si nécessaire, la posologie de la warfarine devrait être ajustée.

Une étude in vivo a démontré que le traitement simultané avec la tibolone influe à un degré modéré sur la pharmacocinétique du midazolam (substrat du cytochrome P450 3A4). En ce sens, des interactions médicamenteuses avec d'autres substrats du CYP3A4 sont prévisibles.

Les composés induisant le CYP3A4 tels que les barbituriques, la carbamazépine, les hydantoïnes et la rifampicine peuvent améliorer le métabolisme de la tibolone et donc influencer sur son effet thérapeutique.

## 9.5 Interactions médicament-aliments

Tibella peut être administré avec ou sans nourriture.

## 9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les préparations de millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes et progestatifs via le CYP3A4. Sur le plan clinique, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et progestatifs peut entraîner une diminution de l'effet et des changements dans le profil des saignements utérins.

Les médecins et les autres professionnels de la santé doivent connaître l'ensemble des médicaments en vente libre qu'utilise la patiente, y compris les produits à base de plantes médicinales et les produits naturels offerts au grand public dans les magasins de produits naturels.

## 9.7 Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Le traitement avec la tibolone entraîne une très légère diminution du taux de globuline transporteuse de la thyroxine (TBG) et T4 totale. Les concentrations totales de triiodothyronine T3 demeurent inchangées. La tibolone diminue le taux de protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), tandis que les niveaux de transcortine (CBG) et du cortisol en circulation restent inchangés.

Les associations œstro-progestatives peuvent modifier les résultats de certains tests des fonctions endocrinienne et hépatique :

- prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation du taux de fibrinogène et de l'activité fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire induite par la norépinéphrine; diminution de l'antithrombine III
- augmentation de la TBG (globuline fixant la thyroxine), ce qui entraîne une augmentation du taux de l'hormone thyroïdienne totale circulante (T4) mesuré par chromatographie sur colonne ou radio-immunodosage; diminution du captage de la résine T3, témoignant du taux élevé de TBG; stabilité du taux de T4 libre
- le taux sérique d'autres protéines fixatrices, comme la CBG (protéine fixant les

corticostéroïdes) et la SHBG (protéine fixant la testostérone), peut être élevé, ce qui entraîne une augmentation des taux respectifs des corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels circulants, alors que les concentrations hormonales libres ou biologiquement actives demeurent inchangées

- intolérance au glucose
- augmentation du taux sérique de triglycérides et de phospholipides

Les résultats des analyses mentionnées ci-dessus ne doivent être jugés fiables que si le traitement est interrompu depuis 2 à 4 semaines. Tout pathologiste appelé à faire l'examen de prélèvements provenant d'une patiente qui reçoit une HTS doit être informé de l'existence de ce traitement.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La structure de la tibolone est liée à celle de la progestine stéroïdale norethynodrel. En tant que composé parent, la tibolone n'a aucune activité pharmacologique. Dans l'organisme, elle est toutefois convertie en trois métabolites actifs : 3 $\alpha$ -hydroxy-tibolone, 3 $\beta$ -hydroxy-tibolone, et un isomère  $\Delta$ 4. Ces trois métabolites présentent des effets différentiels spécifiques aux tissus, qui sont responsables des faibles propriétés œstrogéniques et progestatives, de même que de certains effets androgènes de la tibolone.

Tibella peut suppléer à la perte de production d'œstrogènes chez les femmes ménopausées, et soulage les symptômes de la ménopause.

### 10.2 Pharmacodynamique

Tibolone a divers effets spécifiques aux tissus. Il possède des effets œstrogéniques sur le vagin, sur les os et sur les centres de thermorégulation du cerveau (bouffées de chaleur). En se fondant sur les données in vitro, la tibolone inhibe l'enzyme sulfatase dans les cellules du cancer du sein cultivées afin de réduire les niveaux d'œstrogènes actifs produits dans ces cellules. En raison de la conversion locale à l'isomère  $\Delta$ 4, les résultats pour l'endomètre ont été principalement atrophiques ou dans certains cas faiblement prolifératifs et peuvent, en eux-mêmes, être considérés comme des états endométriaux normaux. Par conséquent, un saignement vaginal, provient généralement d'un endomètre atrophique. La tibolone possède également des effets androgènes sur certains paramètres métaboliques et hématologiques comme une diminution du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité plasmatique, des triglycérides et des lipoprotéine(a), et peut augmenter le taux sanguin de l'activité fibrinolytique.

Effets sur l'endomètre et le profil des saignements

- On a rapporté des cas d'hyperplasie de l'endomètre et de cancer de l'endomètre chez les patientes traitées avec tibolone (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- L'aménorrhée a été signalée pour 88 % des femmes utilisant 2,5 mg de tibolone après 12 mois de traitement. Des saignements intermenstruels et/ou la microrragie a été signalé chez 32,6 % de femmes pendant les 3 premiers mois de traitement, et chez 11,6 % des femmes après 11 à 12 mois d'utilisation.

Les effets œstrogéniques de la tibolone sont dus aux activités de deux des métabolites actifs,

3 $\alpha$ -hydroxy-tibolone et 3 $\beta$ -hydroxy-tibolone. Ces deux métabolites actifs ont démontré moins de 5 % de l'activité de l'éthinylœstradiol in vitro. Il est à noter que ces métabolites se lient aux récepteurs d'œstrogènes dans le vagin, le cerveau et les os, mais ils ont peu d'effets sur l'endomètre, minimisant ainsi la prolifération endométriale.

L'isomère  $\Delta 4$  se lie au récepteur de la progestérone, de même qu'à la progestérone naturelle. Cependant, en comparaison à la noréthindrone, le composé a une faible activité progestative, avec une puissance d'environ 12 %. L'effet clinique le plus significatif de l'activité progestative de l'isomère  $\Delta 4$  est la réduction de la prolifération endométriale et l'élimination de la nécessité d'un traitement additionnel avec des progestatifs. D'autre part, cette activité peut entraîner une légère baisse du métabolisme du glucose; cependant, ce n'est pas considéré comme cliniquement significatif parce que les niveaux de glucose à jeun sont demeurés à l'intérieur de l'intervalle des valeurs normales lors des essais cliniques.

Dans le cerveau, l'isomère  $\Delta 4$  peut modifier les récepteurs des androgènes et entraîner la réduction de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et des niveaux accrus de la testostérone non liée. Le mécanisme exact de cet effet n'a pas été élucidé. En outre, l'isomère  $\Delta 4$  interagit avec les récepteurs des androgènes dans les tissus hépatiques, ce qui modifie les niveaux de lipides. Sur le plan clinique, des réductions dans les lipoprotéines de haute densité (HDL) et les triglycérides ont été observées, alors que les lipoprotéines de faible densité (LDL) semblent rester inchangées après l'administration de tibolone.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 7 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la tibolone chez la femme ménopausée**

	Tibolone		3 $\alpha$ -hydroxy métabolite		3 $\beta$ -hydroxy métabolite		$\Delta 4$ -Isomère	
	É-T	É-M	É-T	É-M	É-T	É-M	É-T	É-M
$C_{max}$ (ng/mL)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
$C_{moyenne}$	-	-	-	1,88	-	-	-	-
$T_{max}$ (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (h)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
$C_{min}$ (ng/mL)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
ASC <sub>0-24</sub> (ng/mL·h)	-	-	52,23	44,73	16,23	9,20	-	-

**Absorption :** À la suite d'une administration orale, la tibolone est rapidement et largement absorbée. En raison du métabolisme rapide, les taux plasmatiques de la tibolone sont très faibles. Les niveaux plasmatiques de l'isomère  $\Delta 4$  de tibolone sont également très faibles. Par conséquent, certains des paramètres pharmacocinétiques n'ont pu être déterminés. Les niveaux plasmatiques de pointe des métabolites 3 $\alpha$ -hydroxy et 3 $\beta$ -hydroxy sont plus élevés mais l'accumulation ne se produit pas.

La consommation de nourriture n'a aucun effet significatif sur l'étendue de l'absorption.

**Distribution :** Dans une étude portant sur la distribution de tibolone et ses métabolites dans les tissus cérébraux, des singes cynomolgus 6 Ovx ont été traités par voie orale avec tibolone à une dose de 0,5 mg/kg/jour pendant 36 jours. Chacun des singes a été autopsié 1, 1,25, 2,25, 4, 6 et 24 heures après la dernière dose. Les concentrations de tibolone et ses métabolites ont été mesurés dans le cortex, tronc cérébral, cervelet, hippocampe, mésencéphale, corps calleux, corps striés et hypothalamus. Les métabolites libres prédominants dans les tissus cérébraux étaient les 3-hydroxytibolones, avec les ASC de 3 $\alpha$ -hydroxy-tibolone de 15 à 35 fois supérieures à celles de la 3 $\beta$ -hydroxy-tibolone. Les ASC du 3 $\alpha$ -hydroxy-tibolone étaient considérablement supérieures à celles du métabolite androgène/progestatif  $\Delta$ 4-tibolone, qui étaient supérieures à celles de 3 $\beta$ -hydroxy-tibolone. Les ASC des métabolites bisulfatés étaient inférieures à celles du 3 $\alpha$ -hydroxy-tibolone. Les tendances des métabolites de la tibolone étaient qualitativement semblables dans tous les tissus cérébraux mesurés; toutefois, des différences régionales quantitatives ont été observées pour les ASC des métabolites. En présumant que les niveaux plasmatiques (ng/mL) et les concentrations tissulaires (ng/g) peuvent être comparés, les ASC dans la plupart des tissus cérébraux étaient considérablement plus élevées pour le 3 $\alpha$ -hydroxy-tibolone, le 3 $\beta$ -hydroxy-tibolone, le  $\Delta$ 4-tibolone, et les métabolites monosulfatés que dans le plasma. Par contre, les ASC des métabolites bisulfatés dans la plupart des tissus cérébraux étaient considérablement moins élevées que dans le plasma, allant de 25 fois moins au milieu du cerveau à 100 fois moins dans d'autres régions du cerveau. Les niveaux plasmatiques des métabolites de la tibolone n'étaient pas en corrélation avec les niveaux de tissus cérébraux. La tibolone survient principalement sous la forme de ses métabolites œstrogéniques dans le cerveau, y compris l'hypothalamus, et conforme à son efficacité à réduire les bouffées de chaleur et les sueurs dans les études cliniques. Le faible niveau de  $\Delta$ 4-tibolone dans l'hypothalamus suggère que les effets progestatifs/androgènes ne contribuent pas sensiblement à l'atténuation de ces symptômes.

**Métabolisme :** La tibolone était largement métabolisée dans les hépatocytes isolés de rats et d'humains (100 % et 94 % respectivement), montrant le métabolisme des phases I et II. Les hépatocytes des rats ont produit plus de métabolites que ceux produits par les hépatocytes humains. Les métabolites formés dans les cellules isolées étaient similaires à ceux observés in vivo.

Le métabolisme de la tibolone a été étudié in vivo après administration orale à des rats, des lapins et des chiens. Les réactions métaboliques importantes de phase I comprenaient la réduction de la 3-céto des métabolites 3 $\alpha$ - ou 3 $\beta$ -hydroxy avec une préférence pour la 3 $\alpha$ -hydroxy chez les rats et 3 $\beta$ -hydroxy chez les chiens. Dans une moindre mesure, des réactions d'hydroxylation en C2 et C7 et un déplacement de la liaison double  $\Delta^{5(10)}$  à une position  $\Delta^{4(5)}$  - s'est également produite.

La principale voie métabolique de la phase II était la conjugaison sulfate des groupes hydroxyles en C3 et C17. Aucune glucuronidation n'a été observée. Étant donné que les réactions d'oxydation ne représentent qu'une petite partie du métabolisme de la tibolone, il a été conclu que les enzymes du cytochrome P450 ne jouent pas un rôle significatif dans le métabolisme de la tibolone. Pour ces deux phases, on a constaté des différences quantitatives dans le profil métabolique entre les espèces. Le profilage des organes cibles chez des rats femelles et des lapins a montré une distribution spécifique des tissus des métabolites. La majorité des métabolites existaient sous la forme sulfoconjuguée. Les mêmes métabolites ont été observés dans la circulation et les tissus; toutefois, différents tissus avaient des profils

métaboliques quantitativement différents.

**Élimination** : L'excrétion de tibolone se fait principalement sous la forme de métabolites conjugués (surtout sulfatés). Une partie de la substance administrée est excrétée dans l'urine, mais la plupart est éliminée dans les fèces.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants** : Non applicable (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants](#)).

**Personnes âgées** : Non applicable (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées](#)).

**Sexe** : La pharmacocinétique de la tibolone a seulement été évaluée chez les femmes.

**Grossesse et allaitement** : Tibella est contre-indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient durant le traitement par Tibella, le traitement doit être cessé sur-le-champ.

La tibolone a démontré un effet sur l'expression de l'utérus et la distribution des récepteurs hormonaux, y compris les récepteurs des œstrogènes (ER)- $\alpha$ , ER- $\beta$ , ER-1 (GPER) couplé aux protéines G, récepteur de la progestérone (PR) A, PRB, récepteur des androgènes (AR), et syndecan-1. Dans une étude de 2 ans, des groupes de macaques ont reçu la tibolone, des œstrogènes équins conjugués + l'acétate de médroxyprogestérone, des œstrogènes équins conjugués, ou l'excipient. L'administration de la tibolone à des rongeurs est associée à des effets anti-fécondité et embryotoxiques, vraisemblablement en raison de ses propriétés hormonales. La tibolone n'était pas tératogène chez les souris ou les rats, bien qu'on ait constaté chez le lapin un potentiel tératogène à des doses presque d'avortement.

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant les grossesses survenues sous Tibella. Les études chez l'animal ont montré que tibolone traverse la barrière placentaire chez le lapin, et est tératogène. Un traitement oral de rats avec la tibolone pendant la période d'organogenèse a été associée à la microphthalmie foetale (doses  $\geq 0,7$ mg/kg/jour). Chez le lapin, une gamme d'anomalies ont été observées après le traitement oral de la mère avec la tibolone (doses  $\geq 0,7$ mg/kg/jour), y compris l'hydrocéphalie, fente palatine, hernie ombilicale, plis de flexion et malrotation, microphthalmie bilatérale et opacité oculaire. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu.

On ignore si la tibolone est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation de Tibella pendant l'allaitement.

**Insuffisance rénale** : On a constaté que les paramètres pharmacocinétiques de la tibolone et de ses métabolites sont indépendants de la fonction rénale.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver entre 15 °C et 30 °C dans l'emballage original (plaquettes alvéolées dans l'emballage extérieur) pour le protéger de la lumière et l'humidité.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

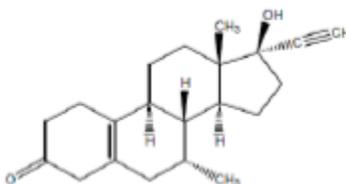
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Tibolone

Nom chimique : (7 $\alpha$ , 17 $\alpha$ )-17-hydroxy-7-méthyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one;  
17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -méthyl-19 ni-17 $\alpha$  pregn-5(10)-en-20-yn-3-one.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> 312.5 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La tibolone est une poudre blanche ou cristalline. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le dioxane, l'acétone, le méthanol et l'éthanol. La tibolone a un point de fusion de 165 à 170 °C et un coefficient de partage octanol-eau de 3,91 à 40 °C. La tibolone est associée à deux modifications cristallines : la forme monoclinique 1 plus stable et la forme triclinique II. La rotation optique spécifique est +100° à +106°, calculée sur substance séchée. La tibolone, comme les stéroïdes, montre une rotation spécifique en raison de la présence de six atomes asymétriques de carbone.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Une revue complète de la littérature médicale a été effectuée pour évaluer l'effet de la tibolone sur l'efficacité et l'innocuité des résultats, par rapport aux thérapies standard et/ou au placebo chez les femmes ménopausées qui nécessitent le traitement des symptômes d'un déficit œstrogénique.

La revue systématique de la littérature publiée incluait 22 essais cliniques randomisés contrôlés par placebo (RCT) pour évaluer la tibolone chez les femmes ménopausées ou périménopausées. De ce nombre, deux études ont duré 3 ans (étude LIFT; n = 4 538) ou plus (étude LIBERATE; n = 3 148), huit ont duré 2 ans, sept ont duré 1 an, et deux ont duré 6 mois. Onze études ont eu recours à un traitement en double aveugle, une à simple insu et en essai ouvert, ou non spécifié dans cinq essais cliniques randomisés contrôlés par placebo. Les populations étudiées variaient de 25 à 4538 sujets. Le nombre total de participants dans les 19 études contrôlées par placebo était d'environ 10 471; de ce nombre, 5 116 ont reçu la tibolone à des doses de 2,5 mg/jour ou 1,25 mg/jour.

La revue comprenait également 44 essais cliniques randomisés contrôlés par un agent actif pour évaluer la tibolone chez les femmes ménopausées ou périménopausées. De ce nombre, deux études ont duré 3 ans (étude OPAL; n= 866 et une petite étude par Thiebaud et collègues; n= 40), six ont duré deux ans, 14 ont duré un an, et 20 ont duré six mois. Douze études ont eu recours à un traitement en double aveugle, huit à simple insu et en essai ouvert, ou non spécifié dans 22 essais cliniques randomisés contrôlés par un agent actif. Les populations étudiées variaient de 22 à 866 sujets. Le nombre total de participants dans les 44 études contrôlées par un agent actif était d'environ 6 972; de ce nombre, 2 723 ont reçu la tibolone à des doses de 2,5 mg/jour ou 1,25 mg/jour.

## 14.2 Résultats de l'étude

### **Effets de la tibolone sur les saignements vaginaux**

Deux études pivotales, multicentriques, randomisées et à double insu ont évalué les effets de la tibolone sur les plaintes liées à la ménopause. L'une de ces études était une étude contrôlée par placebo qui a évalué les effets sur les bouffées de chaleur et les sueurs dans des groupes d'environ 150 sujets après un traitement de 12 semaines avec diverses doses de tibolone et placebo. La dose de 2,5 mg a semblé être la dose optimale pour soulager les bouffées de chaleur, les sueurs et autres plaintes liées à la ménopause. L'autre étude était une étude contrôlée active qui a comparé les effets d'un traitement de 48 semaines de 2,5 mg de tibolone avec une association continue d'estradiol/acétate de noréthisterone par groupes d'environ 220 femmes en ménopausées. La tibolone a soulagé considérablement les symptômes climatères (bouffées de chaleur, sueurs, sécheresse vaginale et scores accordés pour le bien-être); les effets semblent être semblables à ceux de l'hormonothérapie-préparation en association continue. L'efficacité de la tibolone sur les symptômes climatères a été confirmée dans d'autres études publiées.

### **Effets de la tibolone sur les saignements vaginaux** (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#))

L'aménorrhée a été signalée pour 88 % des femmes utilisant 2,5 mg de tibolone après 12 mois de traitement. Des saignements intermenstruels et/ou la microrragie ont été signalés chez 32,6 % de femmes pendant les 3 premiers mois de traitement, et chez 11,6 % des femmes après 11 à 12 mois d'utilisation.

## 14.3 Étude comparative de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence unicentrique ouverte, croisée en deux séquences, en quatre périodes, à dose unique, à deux traitements et à répartition aléatoire de la tibolone en comprimé de 2,5 mg (BioSyent Pharma Inc.) comparativement à un comprimé de 2,5 mg de Liviella® (fabriqué par MSD Sharp & Dohme GmbH, Allemagne), a été effectuée auprès de 60 femmes ménopausées, en bonne santé et à jeun. Les résultats des données mesurées sont résumés dans le tableau ci-dessous (n=56).

<p style="text-align: center;"><b>Tibolone</b> <b>(1 x 2,5 mg)</b> <b>À partir des données mesurées</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b></p>
---

Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/L)	2 400,30 2 503,31 (31,77%)	2 828,69 2 988,13 (35,23%)	84,77	(82,04; 87,97)
AUC <sub>i</sub> (ng·h/L)	2 730,35 2 846,45 (31,90%)	3 209,12 3 387,45 (34,89%)	84,91	(81,98; 87,95)
C <sub>max</sub> (ng/L)	1 522,67 1 414,84 (51,92%)	1 526,64 1 712,27 (53,12%)	82,13	(75,69; 89,12) <sup>3</sup>
T <sub>MAX</sub> <sup>4</sup> (h)	1,06 (56,71%)	1,03 (56,32%)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	5,09 (40,36%)	5,22 (46,80 %)		

- <sup>1</sup> Tibolone en comprimés de 2,5 mg par BioSyent Pharma Inc.  
<sup>2</sup> Liviella (tibolone) en comprimés de 2,5 mg, fabriqués par MSD Sharp & Dohme GmbH, achetés en Allemagne.  
<sup>3</sup> Critère à l'échelle de BE (%) est (73,34; 136,35)  
<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

## 15 MICROBIOLOGIE

L'information n'est pas disponible pour cette forme posologique orale solide.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Les effets à long terme (150 jours) de l'administration de la tibolone (1 mg/jour) sur la vessie et l'urètre ont été étudiés chez des rats Ovx. Quatorze rats Ovx ont été séparés en deux groupes : 1) contrôle par placebo (n=6), et 2) tibolone par voie orale, 1 mg/jour (n = 9). Après 150 jours, les vessies et les urètres ont été analysés à l'aide de Ki-67 (immunohistochimie et histomorphométrie). L'épaisseur urothéliale et le pourcentage de surface des fibres de collagène et des vaisseaux sanguins dans la vessie et l'urètre n'étaient pas significativement différents entre le groupe tibolone et le groupe de contrôle. La prolifération des cellules urothéliales dans la vessie a démontré une faible immunopositivité dans les deux groupes. Les concentrations de glycogène et de glycoprotéine dans l'épithélium urétral ont été légèrement modifiées par la tibolone, alors qu'aucun changement n'a été observé dans la vessie. Ces résultats ont démontré que l'administration à long terme de la tibolone n'a aucun effet sur le trophisme urothélial, les fibres de collagène, le nombre de vaisseaux ou la prolifération cellulaire dans l'urètre et la vessie de rats Ovx.

### Génotoxicité

Deux études ont été conçues pour examiner les niveaux de dommages possibles à l'ADN dans les leucocytes périphériques du sang isolés des femmes ménopausées, à l'aide de l'épreuve d'alcalinité de Comet.

Dans la première étude, 46 femmes ont été classées en trois groupes : Groupe A : 15 femmes en ménopause provoquée par chirurgie, ayant subi une intervention chirurgicale pour des affections bénignes et ayant reçu 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués pendant 2,3 ans, Groupe B : 16 femmes en ménopause spontanée ayant reçu 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués, plus 5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone (œstrogènes équins conjugués + acétate de médroxyprogestérone) pendant 2,4 ans, et le

Groupe C : 15 femmes en ménopause spontanée ayant reçu 2,5 mg/jour de tibolone pendant 2,4 ans. Le groupe de contrôle était composé de 15 femmes en ménopause spontanée. Le dommage à l'ADN était significativement plus élevé dans le groupe A et le groupe B, comparativement au groupe de contrôle (total moyen des scores Comet de 23,93, 19,44, et 10,07 respectivement), mais aucune signification détectée entre le groupe C et le groupe de contrôle (total moyen des scores Comet de 12,07 et 10,07 respectivement). Ces résultats montrent que, contrairement aux œstrogènes équin conjugués et aux œstrogènes équin conjugués + acétate de médroxyprogestérone, la tibolone n'a pas induit de dommages à l'ADN des femmes ménopausées.

Dans la deuxième étude, 32 femmes ménopausées ont été randomisées en deux groupes de 16 : Le groupe A a reçu 2,5 mg/jour de tibolone et 10 mg/jour d'alendronate de sodium pendant 12 mois, tandis que le groupe B a reçu 10 mg/jour d'alendronate de sodium seulement, au cours de la même période. Le groupe de contrôle était composé de 16 femmes ménopausées qui n'ont reçu aucun traitement. Une augmentation dans les niveaux de dommages à l'ADN a été observée dans les groupes A et B, par rapport au groupe témoin. La tibolone n'a pas significativement amplifié ce phénomène, étant donné qu'il n'y avait aucune différence statistique dans les niveaux de dommages à l'ADN entre le groupe A et le groupe B.

### **Carcinogénicité**

Le traitement avec la tibolone, comme le traitement avec d'autres hormones sexuelles dans des études sur des rongeurs, a démontré une association avec le développement d'une gamme de tumeurs dans les études de cancérogénicité par voie orale à long terme. Ces tumeurs incluaient notamment des adénomes hypophysaires, des carcinomes mammaires et des fibroadénomes, des adénomes hépatiques, le carcinome de l'utérus, des polypes et un sarcome du stroma, des carcinomes de la vessie et des testicules. Bien qu'un effet cancérogène ait été observé dans certaines souches de rats (tumeurs hépatiques) et de souris (tumeurs de la vessie), la pertinence clinique est incertaine.

### **Toxicité sur la reproduction**

Dans des études animales, l'administration de la tibolone peut entraîner des effets anti-fécondité et embryotoxiques, vraisemblablement en raison de ses propriétés hormonales. La tibolone n'était pas tératogène chez les souris ou les rats, bien qu'on ait constaté chez le lapin un potentiel tératogène à des doses presque d'avortement.

### **Autre toxicité**

Les effets de la tibolone sur le métabolisme du glucose et des acides gras, et sur plusieurs paramètres liés du métabolisme, y compris l'induction d'un stress oxydatif cellulaire, ont été étudiés dans le foie de rats Wistar femelles. La tibolone a été dosée à des concentrations allant de 5 à 100 µM. Dans les foies perfusés isolés, la tibolone a accru la glycolyse (libération de glucose) et la glycolyse (production de pyruvate et de lactate), tout en réduisant l'absorption d'oxygène et la gluconéogenèse (production de glucose). L'exposition à la tibolone a également conduit à une augmentation des rapports NADH/NAD<sup>+</sup> cytosoliques et mitochondriaux. Dans les mitochondries isolées, la tibolone a inhibé l'absorption d'oxygène par l'intermédiaire du β-hydroxybutyrate et l'oxydation des acides gras, sans affecter l'oxydation du succinate. Cette voie suggère que la tibolone exerce une action inhibitrice sur le flux d'électrons au complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Tant dans les foies perfusés que les mitochondries isolées, la tibolone a stimulé le stress oxydatif, comme en témoigne l'augmentation de la production des substances réactives à l'acide thiobarbiturique, un marqueur connu de stress oxydatif. Ces altérations métaboliques

suggèrent que l'administration de tibolone a le potentiel d'accroître le risque de perturbations métaboliques hépatiques, progressant en stéatose hépatique et/ou stéatohépatite, particulièrement dans l'état ménopausique.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT



#### Comprimés de tibolone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Tibella** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Tibella** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

Tibella peut accroître le risque d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein ou de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus). Consultez votre médecin au sujet de vos antécédents médicaux avant de commencer à prendre Tibella. Ayez régulièrement des examens médicaux pendant que vous prenez ce médicament.

La Women's Health Initiative (WHI) était une vaste étude clinique. Cette étude a évalué les avantages et les risques des deux thérapies orales (une HTS association d'œstrogènes et de progestérone et œstrogènes seuls) comparativement au placebo (comprimé sans ingrédient actif) chez les femmes ménopausées.

Chez les femmes ménopausées prenant une association d'œstrogènes et de progestérone par voie orale, l'essai clinique de la WHI a révélé un risque accru de :

- infarctus du myocarde (crise cardiaque),
- accident vasculaire cérébral;
- cancer du sein;
- embolie pulmonaire (caillots sanguins dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots sanguins dans les grosses veines).

Chez les femmes ménopausées et traitées par des œstrogènes seuls par voie orale, qui avaient subi une chirurgie pour retirer l'utérus (appelée une hystérectomie), l'essai clinique de la WHI a révélé un risque accru :

- d'accident vasculaire cérébral, et
- de thrombose veineuse profonde.

Il est donc important de tenir compte des points suivants :

- Le recours à un traitement à base d'œstrogènes et d'un progestatif fait augmenter le risque de cancer du sein envahissant, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde.
- L'emploi d'un traitement comportant seulement des œstrogènes fait augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral et la formation de caillots sanguins dans les veines de gros calibre.
- Les œstrogènes, qu'ils soient accompagnés ou non d'un progestatif, ne devraient pas être pris par des femmes pour prévenir une maladie du cœur ou un accident

- vasculaire cérébral.
- Les œstrogènes, qu'ils soient accompagnés ou non d'un progestatif, devraient être utilisés à la dose efficace la plus faible possible et le moins longtemps possible.

### **Pourquoi Tibella est-il utilisé?**

Tibella est un **traitement hormonal de substitution (HTS)**. Il est utilisé pour traiter certains symptômes qui surviennent lorsque le niveau d'œstrogènes produit par le corps d'une femme chute après la ménopause. Ces symptômes peuvent inclure des sensations désagréables de chaleur, bouffées de chaleur et sueurs.

Tibella est utilisé à court terme chez les femmes lorsque plus de 12 mois se sont écoulés depuis leur dernière période (appelée ménopause). Seules les femmes ayant un utérus intact devraient prendre Tibella.

### **Comment Tibella agit-il?**

Il existe différents types d'HTS. Il s'agit notamment de médicaments qui contiennent :

- L'œstrogène seul,
- Une combinaison d'œstrogène et de progestérone (appelé l'HTS d'association), ou
- Tibolone. C'est l'ingrédient actif de Tibella.

Tibella est différent des autres HTS, puisqu'il ne contient pas d'hormones réelles. Votre corps décompose plutôt tibolone en trois substances qui agissent comme l'œstrogène, la progestérone et la testostérone. Ces substances agissent sur différents tissus de l'organisme pour aider à traiter les symptômes de la ménopause.

### **Quels sont les ingrédients de Tibella?**

Ingrédient médicinal : tibolone.

Ingrédients non médicinaux : palmitate d'ascorbyle, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mannitol, amidon de pomme de terre.

### **Tibella est présenté sous la forme posologique suivante :**

Comprimé de 2,5 mg

### **Tibella ne doit pas être utilisé si :**

- Vous avez, ou avez déjà eu, une maladie du foie et vos tests de sang pour évaluer le fonctionnement du foie ne sont pas revenus à la normale;
- Vous avez ou pouvez avoir un cancer qui est sensible aux œstrogènes. Un exemple est le cancer de l'endomètre;
- Vous avez un épaississement traité ou non traité de la muqueuse de l'utérus; C'est ce qu'on appelle une hyperplasie de l'endomètre;
- Vous avez, ou avez déjà eu, un cancer du sein, ou l'on croit que vous en avez un;
- Vous avez de saignements vaginaux inexplicables;
- Vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- Vous allaitez;
- Vous avez récemment eu une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, de l'angine de poitrine, un blocage ou un rétrécissement des artères autour du cœur (appelé maladie coronarienne), un mini-AVC (appelé un accident ischémique transitoire);
- Vous avez ou avez eu une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire ou vous avez l'inflammation d'une veine causée par un caillot de sang (appelé

- thrombophlébite);
- Vous avez un trouble de la coagulation sanguine (tels qu'un déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine);
- Vous avez des problèmes de vision causés par un faible débit sanguin à l'oeil;
- Vous avez été diagnostiqué pour la porphyrie. C'est une maladie des pigments du sang qui est transmise au sein des familles (congénital);
- Vous êtes allergique à la tibolone ou à l'un des ingrédients non médicinaux présents dans le médicament, ou à l'un des composants du contenant.

**Pour aider à éviter les effets secondaires et à favoriser une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Tibella. Prévenez votre professionnel de la santé si vous avez, ou avez déjà eu, l'une des conditions ou l'un des problèmes de santé suivants :**

- vous avez un fibrome à l'intérieur de l'utérus;
- vous avez une endométriose (croissance de la muqueuse de l'utérus à l'extérieur de votre utérus);
- vous avez des antécédents d'hyperplasie endométriale;
- vous avez un risque accru de cancer sensible aux œstrogènes (par exemple si votre mère, votre sœur ou votre grand-mère a eu un cancer du sein);
- vous avez de l'hypertension artérielle
- vous avez un trouble hépatique, comme une tumeur bénigne du foie;
- vous avez le diabète;
- vous avez des calculs biliaires;
- vous avez des migraines ou des maux de tête sévères;
- vous avez une maladie sévère du système immunitaire atteignant plusieurs organes. Ceci est appelé lupus érythémateux systémique;
- vous avez de l'épilepsie;
- vous avez de l'asthme ;
- vous avez de l'otospongiose (affection de l'oreille entraînant une baisse de l'audition);
- vous avez de l'hypertriglycéridémie (excès de matières grasses dans le sang);
- vous avez de l'enflure, en raison de troubles cardiaques ou rénaux;
- vous avez des problèmes rénaux;
- on vous a dit que vous avez une condition appelée angioedème héréditaire ou si vous avez eu des épisodes d'enflure rapide des mains, des pieds, du visage, des lèvres, de la langue, des yeux, de la gorge (obstruction des voies respiratoires), ou du tube digestif;
- vous avez des antécédents de maladie osseuse (y compris certains troubles métaboliques ou cancers pouvant influencer les taux sanguins de calcium et de phosphore);
- vous avez de l'intolérance au lactose, comme l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - Intolérance au galactose
  - Déficit en lactase de Lapp
  - Une malabsorption du glucose ou du galactose
 Parce que le lactose est un ingrédient non médicinal de Tibella.

### **Autres mises en garde :**

Tibella comporte des avantages et des risques. Ceux-ci doivent être pris en considération lorsque vous décidez de commencer ce traitement ou de le continuer. Informez-vous

régulièrement auprès de votre médecin de la nécessité de poursuivre votre traitement avec HTS.

Tibella n'est pas utilisé pour prévenir la grossesse.

**Ménopause prématurée** : C'est quand la ménopause se produit chez une femme qui est âgée de moins de 40 ans. La ménopause prématurée peut se produire parce que les ovaires arrêtent de fonctionner ou qu'ils ont été retirés lors d'une intervention chirurgicale. On sait peu de choses sur l'utilisation de l'HTS ou de Tibella pour traiter la ménopause prématurée. Si vous avez moins de 40 ans et êtes en phase de ménopause, consultez votre professionnel de la santé sur les risques et les avantages d'utiliser Tibella.

**Hyperplasie de l'endomètre et cancer de l'endomètre** : Il y a eu des rapports et des études sur l'hyperplasie de l'endomètre ou le cancer de l'endomètre chez les femmes utilisant Tibella. Le risque de cancer de l'endomètre augmente avec l'utilisation du médicament.

**Cancer du sein** : Il existe un risque de cancer du sein chez les femmes prenant une HTS ou Tibella pendant plusieurs années. Ce risque dépend de la durée du traitement avec l'HTS et revient à la normale environ cinq ans après l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne le cancer du sein, l'essai clinique de la WHI a révélé :

- un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées utilisant des œstrogènes et la progestérone.
- aucune différence dans le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie et traitées seulement par des œstrogènes.

Si vous avez eu un cancer du sein, vous ne devez pas prendre d'œstrogènes, avec ou sans progestatifs.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou des antécédents personnels de masses dans les seins, de biopsies mammaires ou de résultats anormaux à la mammographie (radiographie des seins) doivent consulter leur médecin avant d'entreprendre une HTS.

Examinez souvent vos seins. Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements tels que :

- capitonnage ou affaissement de la peau;
- modifications au niveau du mamelon; ou
- bosses éventuelles que vous pouvez voir ou ressentir.

Le risque accru de cancer du sein chez les patientes prenant des œstrogènes seuls ou tibolone est inférieur chez les patientes utilisant une HTS associant les œstrogènes et la progestérone.

**Cancer de l'ovaire**; Le cancer de l'ovaire est rare. Les femmes qui prennent des œstrogènes seuls ou la HTS en association pendant 5 ans ou plus ont un risque légèrement plus élevé de cancer de l'ovaire.

Le risque de cancer de l'ovaire chez les patientes prenant Tibella est semblable à d'autres types de HTS.

**Maladie cardiaque (crise cardiaque) et accident vasculaire cérébral :** L'essai clinique de la WHI a révélé :

- un risque accru d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance coronaire chez les femmes ménopausées utilisant des œstrogènes plus un progestatif.
- un risque accru d'accident vasculaire cérébral, mais aucune différence dans le risque d'insuffisance coronaire chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie et traitées seulement par des œstrogènes.

**Maladie cardiaque :** Il n'y a aucune preuve que la HTS ou Tibella permettra de prévenir une crise cardiaque.

Aucun élément de preuve ne suggère que le risque de crise cardiaque avec Tibella est différent de celui d'autres HTS.

**Accident vasculaire cérébral :** Il y a une augmentation du risque d'AVC chez les patientes prenant l'HTS ou Tibella. Ce risque est surtout présent chez les femmes ménopausées de plus de 60 ans.

### **Coagulation sanguine anormale (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)**

Les autres HTS peuvent augmenter le risque de caillots sanguins dans les veines, surtout lors de la première année de prise du médicament. On ignore si la prise de Tibella augmente le risque de la même façon.

L'essai clinique de la WHI a révélé :

- un risque accru d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées utilisant des œstrogènes plus un progestatif.
- un risque accru de thrombose veineuse profonde, mais aucune différence dans le risque d'embolie pulmonaire chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie et traitées seulement par des œstrogènes.

Une étude effectuée à l'aide d'une base de données au Royaume-Uni a montré que le risque de thrombose veineuse profonde chez les femmes utilisant Tibella est inférieur à celui des femmes utilisant d'autres types de HTS. Dans cette base de données, seulement un petit nombre de femmes utilisaient tibolone. Ainsi, il peut exister seulement un risque légèrement plus élevé de thrombose veineuse profonde chez ces femmes.

Le risque de caillot sanguin dans les veines augmente avec l'âge. Si l'une des conditions ci-dessous s'applique à vous, informez-en votre professionnel de la santé : Les caillots sanguins peuvent mettre la vie en danger ou causer de graves handicaps si :

- vous prenez des œstrogènes;
- vous êtes incapable de marcher pendant une longue période en raison d'une chirurgie majeure, d'une blessure ou d'une maladie;
- vous êtes en surpoids et votre IMC est supérieur à 30;
- vous avez des problèmes de coagulation du sang qui exigent un traitement à long terme avec un médicament utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang;
- vous, ou un membre de votre famille proche, avez précédemment eu un caillot de sang dans la jambe, les poumons ou ailleurs;
- vous fumez;
- vous avez le lupus érythémateux disséminé;

- vous avez un cancer.

Si vous devez subir une chirurgie, informez votre professionnel de la santé que vous prenez Tibella. Vous devez cesser de prendre Tibella pendant 4 à 6 semaines avant l'intervention, afin de réduire le risque d'un caillot sanguin. Demandez à votre professionnel de la santé quand vous pouvez recommencer à prendre Tibella.

**Troubles de la vésicule biliaire :** L'utilisation d'œstrogènes chez la femme ménopausée a été associée à un risque accru de troubles de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

**Démence :** La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) est une sous-étude de l'essai de la WHI. L'étude de la WHIMS a démontré :

- une augmentation du risque de démence (perte de la mémoire et des fonctions intellectuelles) chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus qui prenaient en association des œstrogènes et la progestérone par voie orale .
- aucune différence dans le risque de démence chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus qui avaient déjà subi une hystérectomie et qui prenaient des œstrogènes seuls.

**Examen physique, tests et bilans de santé réguliers :**

Avant de commencer à prendre Tibella, vous devrez subir des examens physiques et des tests. Ceux-ci comprendront un examen physique, un test Pap et un examen des seins. Votre médecin vous interrogera sur vos antécédents de santé personnels et ceux de votre famille. Vous aurez également une prise de pression artérielle, ainsi que des analyses de sang et une mammographie.

Pendant que vous prenez Tibella, examinez souvent vos seins et obtenez des bilans de santé réguliers avec votre professionnel de la santé.

Votre premier bilan de santé devrait avoir lieu de 3 à 6 mois après le début du traitement avec Tibella. Par la suite, des examens doivent être prévus au moins une fois par année. Ces vérifications permettront d'identifier les effets indésirables qui pourraient survenir. Il se peut qu'à cette occasion, le médecin vérifie votre pression sanguine et procède à l'examen des seins et du bassin, en plus d'un test Pap. Vous aurez également des mammographies et des analyses de sang répétées. Votre professionnel de la santé décidera quand elles sont nécessaires et en interprétera les résultats.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.**

**Interactions médicamenteuses graves**

Les médicaments suivants peuvent avoir des interactions graves avec Tibella :

- Les médicaments pour prévenir les caillots sanguins comme la warfarine. Prendre Tibella peut augmenter les effets de ces médicaments et pourrait entraîner des saignements.

- Les préparations de millepertuis (*Hypericum perforatum*). C'est un produit à base de plantes qui est souvent utilisé pour traiter la dépression. Si utilisé avec Tibella, il peut provoquer des saignements de l'utérus.

**Les produits ci-dessous pourraient aussi interagir avec Tibella :**

- Médicaments contre l'épilepsie (tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine);
- Médicaments contre la tuberculose (tels que la rifampicine);
- Médicaments contre le diabète;
- Médicaments pour traiter l'hypertension artérielle;
- Le médicament, midazolam, qui est utilisé pour l'anesthésie.

**Comment prendre Tibella :** Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre professionnel de la santé.

Prendre Tibella :

- avec de l'eau ou une autre boisson,
- à la même heure chaque jour;
- en avalant en entier. Ne **pas** briser ou mâcher les comprimés;
- jusqu'à ce que la boîte soit vide. Commencez une nouvelle boîte le lendemain, afin de ne pas sauter de jours pour prendre le comprimé.

Vous pouvez commencer à prendre immédiatement Tibella :

- Si vos ovaires ont été chirurgicalement enlevés, ou
- S'il s'est écoulé au moins 12 mois depuis votre dernière période, ou
- Vous êtes traités avec des médicaments pour l'endométriозe, connus sous le nom d'analogues de la gonadolibérine (gn-RH).

Si vous preniez auparavant un autre type de HTS : Votre professionnel de la santé vous indiquera quand commencer à prendre Tibella.

**Dose habituelle :** Un comprimé (2,5 mg) par jour.

Votre professionnel de la santé peut interrompre ou arrêter votre traitement avec Tibella. Cela dépendra de votre condition et de comment vous vous sentez.

**Surdosage :**

Les signes d'une surdose sont habituellement des nausées ou des vomissements. Un saignement vaginal peut également survenir après quelques jours.

Si vous croyez que vous, ou une personne dont vous vous occupez avoir pris trop de Tibella, contactez immédiatement votre médecin, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre un comprimé, vous devez le prendre dès que vous vous en souvenez. Mais s'il est presque le temps de prendre votre prochaine dose, sautez la dose que

vous avez oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de double dose.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Tibella?

D'autres effets secondaires peuvent survenir avec la prise de Tibella. Si vous constatez des effets secondaires non mentionnés ici, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

- Fatigue;
- Douleur à l'estomac, à l'abdomen ou au bassin;
- Nausées ou vomissements;
- Troubles gastro-intestinaux ou maux d'estomac;
- Modifications de l'appétit;
- Variations de poids;
- Douleur aux seins et aux mamelons, enflure, ou inconfort au niveau des seins;
- Symptômes vaginaux (pertes, démangeaisons et irritation);
- Infections vaginales;
- Développement de la pilosité, ou perte de cheveux;
- Acné, éruption cutanée ou démangeaisons de la peau;
- Changement de couleur de la peau (apparence plus sombre ou foncée);
- Enflure des mains, chevilles ou pieds - un signe de rétention liquidienne;
- Étourdissements, maux de tête, migraines, ou pertes de mémoire;
- Changements de l'humeur (tristesse persistante, irritabilité, nervosité);
- Changements dans la vision, dont une vision floue;
- Douleurs au niveau des articulations ou des muscles;
- Sensation de palpitations cardiaques ou de palpitations;
- Changement de la libido;
- Douleur lors des relations sexuelles;
- Douleur ou difficulté à uriner.

Vous pourriez constater des **saignements vaginaux irréguliers** pendant les 3 à 6 premiers mois avec Tibella. Il s'agit de gouttes de sang ou de taches. Si celles-ci durent plus de 6 mois ou continuent après avoir cessé de prendre Tibella, consultez votre professionnel de la santé dès que possible.

Tibella peut entraîner des résultats anormaux des analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Anomalies de seins (y compris le cancer du sein) :</b>		✓	✓

capitonnage ou affaissement de la peau, changements dans le mamelon, ou masse au sein que vous pouvez voir ou sentir			
<b>Accident vasculaire cérébral</b> (caillot de sang dans le cerveau) : mal de tête intense et soudain, vomissements, étourdissement, perte de conscience, altération de la vue ou de la parole, faiblesse ou insensibilité touchant le visage, un bras ou une jambe		✓	✓
<b>Embolie pulmonaire</b> (caillot de sang dans les poumons) : douleur aiguë à la poitrine, crachement de sang, essoufflement soudain ou difficulté à respirer		✓	✓
<b>Thrombose veineuse profonde</b> (caillot sanguin dans les jambes) <b>ou thrombophlébite</b> (inflammation d'une veine souvent dans la jambe) : enflure ou douleur soudaine à la jambe; rougeur, sensation de chaleur, sensibilité et la douleur dans la région touchée		✓	✓
<b>RARES</b>			
<b>Hyperplasie endométriale</b> (épaississement anormal de la paroi de l'utérus) : saignements menstruels plus abondants ou qui durent plus longtemps qu'à l'habitude, saignements après la ménopause, cycles menstruels plus courts que 21 jours		✓	✓
<b>Saignements vaginaux graves</b>		✓	✓
<b>Maladie coronarienne</b> (blocage ou rétrécissement des artères autour du cœur) : forte douleur à la poitrine, sensation de lourdeur à la poitrine, essoufflement, douleur à l'épaule ou au bras, transpiration		✓	✓
<b>Cancer des ovaires</b> : douleur abdominale ou ballonnement, impression rapide de satiété		✓	✓

après avoir mangé, perte de poids, douleur au bassin, changement des habitudes de défécation, besoin d'uriner souvent			
<b>Cancer de l'endomètre</b> (cancer de la muqueuse de l'utérus) : saignements vaginaux non associés à une période ou après la ménopause; décharge du vagin anormale et mêlée de sang, douleurs au niveau du bassin		✓	✓
<b>Hypertension</b> (haute pression) : maux de tête, battements cardiaques plus forts et pouvant être aussi plus rapides, douleur à la poitrine, étourdissements, fatigue excessive, vision floue		✓	✓
<b>Troubles du foie</b> : jaunissement de la peau ou des yeux (ictère), urines foncées et selles pâles, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	✓
<b>Névrite</b> (inflammation d'un nerf) : douleur, sensations de picotements ou de fourmillements, engourdissement, perte des réflexes		✓	✓
<b>Cystite</b> (infection de la vessie) : augmentation du besoin d'uriner, douleur dans la région pelvienne ou le bas du dos, mictions fréquentes pendant la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure au moment d'uriner		✓	✓
<b>Érythème polymorphe</b> (une réaction allergique de la peau) : plaques de peau surélevées rouges ou pourpres, possiblement accompagnées d'une éruption pustuleuse ou croûteuse au centre; possiblement l'enflure des lèvres, de légères démangeaisons ou une		✓	✓

sensation de brûlure			
<b>Érythème noueux</b> (enflure des cellules de graisse sous la peau) : bosses rouges et sensibles généralement sur les deux tibias.		✓	✓
<b>Hyperglycémie</b> (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la soif, mictions fréquentes, sécheresse de la peau, maux de tête, vision brouillée et fatigue		✓	

Si vous constatez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas listé ici ou qui devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation des produits de santé.

- Visitez la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour des informations sur la façon de faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- Ligne sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

Conserver entre 15 °C et 30 °C dans l'emballage original (plaquettes alvéolées dans l'emballage extérieur) pour le protéger de la lumière et l'humidité.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la plaquette alvéolée et sur la boîte extérieure.

#### Pour en savoir plus sur Tibella :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la version intégrale de la monographie rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez vous la procurer sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits->

sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); sur le site Web de la compagnie à [www.biosyent.com](http://www.biosyent.com), ou encore, en communiquant au 1-888-439-0013.

Cette notice a été préparée par BioSyent Pharma Inc.

Dernière révision : le 17 mai 2022