

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tibocina 2,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg tibolonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
yksi tabletti sisältää 71,06 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, litteä, pyöreä tabletti, läpimitaltaan noin 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden hoito postmenopausaalisilla naisilla, joiden menopaussista on kulunut vähintään vuosi.
- Osteoporoosin ehkäisy postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suuri murtumariski, ja joille muut osteoporoosin estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi.

Päätöksen tibolonin käytöstä tulee perustua kaikkien naisten kohdalla arvioon heidän yksilöllisistä riskitekijöistä ja erityisesti yli 60-vuotiaiden kohdalla tulee ottaa huomioon aivohalvausriski (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät

Annos on yksi tabletti vuorokaudessa ilman taukoja. Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja jatkohoidossa tulisi käyttää matalinta tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Tibolonihoidon aikana ei tule antaa lisäksi erillistä progestiinihoitoa.

Tibocina-hoidon aloittaminen

Vasomotoristen oireiden hoitoon ja osteoporoosin ehkäisyyn

- Luonnollisen menopaussin jälkeen Tibocina-hoito tulee aloittaa vasta, kun vuodot ovat olleet poissa vähintään 12 kuukautta.
- Kirurgisen menopaussin jälkeen Tibocina-hoito voidaan aloittaa välittömästi.
- Gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) analogien käytön yhteydessä (esim. endometrioosin hoito) Tibocina-hoito voidaan aloittaa välittömästi.

Mikä tahansa epäsäännöllinen/odottamaton emätinverenvuoto, joko hormonikorvaushoidon aikainen tai ei, pitää tutkia pahalaatuksen muutoksen poissulkemiseksi ennen Tibocina-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Siirtyminen jaksoittaisesta tai jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoidosta

Siirryttäessä jaksoittaisesta hormonikorvaushoidosta Tibocina tulee aloittaa edeltävän valmisteen käytön päättymistä seuraavana päivänä. Jatkuvasta yhdistelmävalmistehoidosta siirryttäessä hoito voidaan aloittaa milloin tahansa.

Unohtuneet tabletit

Unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa. Jos tabletinotto on myöhässä yli 12 tuntia, unohtunut tabletti jätetään ottamatta ja seuraava tabletti otetaan normaaliin aikaan. Tabletin unohtuminen voi lisätä läpäisy- tai tiputteluvuodon mahdollisuutta.

Pediatriset potilaat

Ei oleellinen.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit niellään kokonaisina pureskelematta veden tai jonkin muun juoman kanssa, mielellään joka päivä samaan aikaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus ja imetys
- Todettu tai sairastettu rintasyöpä tai sen epäily. Lumekontrolloidussa tutkimuksessa tibolonin käyttö suurensi rintasyövän uusiutumiseriskää.
- Todettu estrogeenista riippuva syöpä tai sen epäily (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- Diagnoisoimaton emätinverenvuoto
- Hoitamaton endometriumhyperplasia
- Aktiivinen tai aiempi laskimotromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Tiedossa olevat trombofiliset häiriöt (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Mikä tahansa aikaisempi valtimotromboembolinen sairaus (esim. rasisrintakipu, sydäninfarkti, aivohalvaus tai TIA)
- Akuutti tai aiempi maksasairaus, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tibolonin käyttö tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hoidon riskit ja hyödyt tulee punnita vähintään vuosittain ja Tibocina-hoitoa tulee jatkaa ainoastaan niin kauan kuin hyödyt ylittävät riskit. Näyttö ennenaikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on rajoittunutta. Nuoremmilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, joten hyöty-riskisuhde saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Kunkin naisen kohdalla tulee tehdä huolellinen aivohalvauksen ja rintasyövän riskien arviointi sekä niille naisille, joilla on kohtu tallella, endometriumsyövän riskin arviointi (ks. tiedot alla ja kohta 4.8.) ottaen huomioon naisen

yksilölliset riskitekijät ja huomioiden kummankin syövän ja aivohalvauksen esiintymistiheydet ja ominaisuudet niiden hoitovasteen, sairastavuuden ja kuolleisuuden kannalta.

Lääkärintarkastus ja seuranta

- Ennen hormonikorvaushoidon tai tibolonin määräämistä tulee ottaa täydellinen henkilökohtainen ja sukuanamneesi sekä suorittaa sen pohjalta lääkärintarkastus (myös gynekologinen ja rintojen tutkimus) huomioiden myös hoidon vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Hoidon aikana lääkärintarkastus tulee uusia yksilöllisesti sovitun aikataulun mukaisesti. Naisille tulisi neuvoa minkälaisista rintojen oireista näiden tulisi kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. alla 'Rintasyöpä'). Tutkimukset, sisältäen asianmukaiset kuvantamistutkimukset kuten esim. mammografia, pitäisi tehdä voimassa olevan seulontaohjelman mukaisesti, sovittaen yksilöllisesti.

Erityistä huomiota vaativat tilat

Mikäli potilaalla esiintyy tai on esiintynyt jokin seuraavista tiloista ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aikaisemman hormonihoidon aikana, potilaan tilaa tulee seurata tarkasti. On huomattava, että erityisesti seuraavat tilat voivat ilmaantua uudelleen tai vaikeutua Tibocina-hoidon aikana:

- Kohdun lihaskasvain (leiomyooma) tai endometriosisi
- Tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- Estrogeenista riippuvan syövän riskitekijät, esim. ensimmäisen asteen sukulaisen rintasyöpä
- Hypertensio
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes, johon liittyy tai on liittymättä verisuonikomplikaatioita
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (voimakas) päänsärky
- Systeeminen lupus erythematosus
- Aikaisempi endometriumhyperplasia (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

Syyt lopettaa hoito välittömästi

Hoito tulee lopettaa, jos hoidolle havaitaan vasta-aihe tai seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- Merkittävä verenpaineen kohoaminen
- Migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen

Laskimotromboembolia

- Estrogeenia tai estrogeenia ja progestiinia sisältäviin hormonikorvaushoitoihin liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian (VTE) riski eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian riski. VTE:n ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen vuoden aikana hormonikorvaushoidon aloittamisesta kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Potilailla, joilla on jokin trombofiilinen tila, on suurentunut laskimotromboemboolian riski. Hormonikorvaushoito tai tiboloni saattaa suurentaa tätä riskiä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on näillä potilailla vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Yleisesti tunnettuja laskimotromboemboolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen immobilisaatio, ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus/synnytyksen jälkeinen tila, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen yhteydestä laskimotromboembooliaan ei ole yksimielisyyttä.
- Kuten kaikilla postoperatiivisilla potilailla, laskimotromboemboolian estotoimenpiteitä on harkittava leikkauksen jälkeen. Jos elektiivisen leikkauksen jälkeen on odotettavissa pitkäaikainen immobilisaatio,

hormonikorvaushoidon tilapäinen lopettaminen 4–6 viikkoa ennen leikkausta on suositeltavaa. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.

- Naisille, joilla ei ole anamneesissa laskimotromboemboliaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun niiden rajoituksia on pohdittu huolellisesti (seulonnessa havaitaan vain osa trombofilisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoito tai tiboloni on vasta-aiheista, jos potilaalla havaitaan trombofilinen häiriö, johon liittyy suvuttaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).
- Hormonikorvaushoidon tai tibolonin riski-hyötysuhde tulee harkita huolellisesti sellaisilla potilailla, jotka jo saavat pysyväsiluonteista antikoagulanttihoitoa.
- Jos laskimotromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääke tulee lopettaa. Potilasta tulisi neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos hänelle ilmaantuu tromboemboliaan viittaavia oireita (esim. kivulias jalan turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).
- Epidemiologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin UK:n tietokantaa, laskimotromboembolian riski käytettäessä tibolonia oli pienempi kuin käytettäessä tavanomaista hormonikorvaushoitoa, mutta vain pieni osa naisista oli tibolonin nykykäyttäjiä, eikä hieman suurentunutta riskiä verrattuna ei-käyttäjiin voida sulkea pois.

Endometriumien hyperplasia ja karsinooma

Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista saatavilla oleva tieto on ristiriitaista, mutta havaintotutkimuksissa on johdonmukaisesti havaittu lisääntynyt endometriumsyöpäriski tibolonia normaalin kliinisen tavan mukaan käyttävillä naisilla (katso myös kohta 4.8). Näissä tutkimuksissa riski lisääntyi, kun käyttöaika pidentyi. Tiboloni lisää endometriumien seinämän paksuutta mitattuna ultraäänellä emättimen kautta.

Läpäisy- tai tiputteluvuotoa voi esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana (ks. kohta 5.1). Naisia on neuvottava ilmoittamaan, jos läpäisy- ja tiputteluvuotoa yhä esiintyy 6 kuukauden käytön jälkeen, jos se alkaa myöhemmin tämän ajan jälkeen tai jos se jatkuu hoidon loputtua. Nainen on lähetettävä gynekologiseen tutkimukseen, johon todennäköisesti sisällytetään endometriumnäyte pahanlaatuisen muutoksen poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

Meta-analyysi epidemiologisista tutkimuksista, joihin kuului mm. Million Women Study (MWS), osoitti rintasyöpäriskin lisääntyneen merkittävästi, kun käytettiin 2,5 mg annosta. Riski ilmaantui 3 vuoden käytön aikana ja lisääntyi kun käyttöaika pidentyi, ks. kohta 4.8. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen kohonnut riski pienenee ajan myötä, ja aika sen palautumiseen perustasolle riippuu aiemman hormonikorvaushoidon kestosta. Jos hormonikorvaushoitoa on käytetty yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Riskin säilymisestä tibolonihoitoon päättämisen jälkeen ei ole tietoja, mutta vastaavaa ilmiötä ei voida poissulkea.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajasta meta-analyysistä saatu epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön aikana ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Million Women Study -tutkimuksessa osoitettiin, että tibolonia käytettäessä munasarjasyövän suhteellinen riski oli yhtä suuri kuin muissa hormonikorvaushoidoissa.

Sepelvaltimotauti

Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten perusteella ei ole näyttöä suojasta sydäninfarktia vastaan sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenikorvaushoitoa. Epidemiologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin UK:n GPRD tietokantaa, ei pystytty osoittamaan, että vaihdevuosien jälkeisellä tibolonin käytöllä olisi sydäninfarktilta suojaavaa vaikutusta.

Iskeeminen aivohalvaus

Tiboloni lisää iskeemisen aivohalvauksen riskiä ensimmäisestä hoitovuodesta lähtien (katso kohta 4.8). Aivohalvauksen taustariski on vahvasti ikäriippuvainen ja siksi tibolonin vaikutus on suurempi korkeammalla iällä.

Muut tilat

- Tibocinaa ei ole tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.
- Tibolonihoito aiheuttaa selvän annosriippuvaisen HDL-kolesterolin laskun (kahden vuoden jälkeen -16,7-prosentista 1,25 mg:n annoksella -21,8-prosenttiin 2,5 mg:n annoksella). Kokonastriglyseridi- ja lipoproteiini (a) -tasot alenivat myös. Kokonais- ja VLDL-kolesterolitasojen lasku ei ollut annosriippuvainen. LDL-kolesterolitasot pysyivät muuttumattomina. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.
- Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden tilaa tulee seurata huolellisesti.
- Naisia, joilla on hypertriglyseridemia, tulee seurata huolellisesti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska estrogeenihoidon aikana on raportoitu harvoin, mutta huomattavaa plasman triglyseridinousua, joka on johtanut haimatulehdukseen.
- Tibolonihoito alentaa tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG) ja totaali T4:ää erittäin vähän. Totaali T3-tasot pysyvät muuttumattomina. Tiboloni laskee sukupuolisteroideja sitovan globuliinin (SHBG) määrää, kun taas kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) ja kiertävän kortisolin määrä ei muutu.
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkin verran näyttöä on saatu mahdollisen dementian riskin suurenemisesta naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmähormonikorvaushoidon tai pelkkää estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon yli 65-vuotiaana.

Tibocina sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska tiboloni voi lisätä veren fibrinolyttistä aktiivisuutta, antikoagulanttien vaikutus saattaa voimistua. Tämä vaikutus on havaittu varfariinia käytettäessä. Potilaita, joita hoidetaan samanaikaisesti Tibocinalla ja varfariinilla, tulee seurata huolellisesti etenkin Tibocina-hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Varfariinin annosta on sovittava tarvittaessa.

Tibolonin farmakokineettisistä interaktioista on rajoitetusti tietoa. *In vivo* -tutkimus osoitti, että tiboloni vaikuttaa kohtalaisesti samanaikaisesti käytetyn sytokromi P450 3A4-substraatin, midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Tämän perusteella yhteisvaikutukset toisten CYP3A4-substraattien kanssa ovat mahdollisia.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että tiboloni ja sen metaboliitit voivat estää P450 CYP2C9 -entsyymiä. Suurta varovaisuutta on noudatettava, jos tibolonia käytetään yhdessä muiden CYP2C9 -entsyymin välityksellä

metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa. Erityisesti tämä on huomioitava kapean terapeuttisen alueen lääkevalmisteilla, kuten varfariini, fenytoiini ja tolbutamidi.

Tibolonin metabolian estymisen tai induktion vaikutusta ei ole tutkittu. Koska tibolonin profiili on monimutkainen sisältäen useita metaboliitteja, joilla on erilaisia vaikutuksia, tibolonin metabolian estymisen tai induktion vaikutuksia ei voida ennustaa. Seuraavat mahdolliset yhteisvaikutukset on kuitenkin otettava teoreettisella tasolla huomioon:

Entsyymejä indusoivat aineet kuten barbituraatit, karbamatsepiini, hydantoinit ja rifampisiini voivat lisätä tibolonin metaboliaa ja täten vaikuttaa sen tehoon.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet voivat lisätä estrogeenien ja progestiinin metaboliaa. Kliinisesti, estrogeenien ja progestiinin lisääntynyt metabolia saattaa johtaa alentuneeseen tehoon ja kohdun vuotoprofiilin muutoksiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiboloni on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos raskaus alkaa Tibocina-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi. Tibolonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisellä ei tunneta.

Imetys

Tibocina on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa tibolonilla on todettu hedelmällisyyttä heikentävä vaikutus (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tibocina-valmisteella ei tiedetä olevan vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa kuvataan haittavaikutuksia, jotka todettiin 21 lumekontrolloidussa tutkimuksessa (LIFT-tutkimus mukaan lukien), joissa 4079 naista käytti tibolonia (1,25 tai 2,5 mg) ja 3476 naista sai lumelääkettä. Hoidon kesto näissä tutkimuksissa vaihteli kahdesta kuukaudesta 4,5 vuoteen. Taulukon 1 haittavaikutukset esiintyivät tilastollisesti merkittävästi useammin tiboloni- kuin lumelääkehoidon aikana.

Taulukko 1. Tibolonin haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Turvotus**	
Ruoansulatuselimistö	Alavatsakipu	Vatsavaivat**	
Iho ja ihonalainen kudokset	Epänormaali karvankasvu	Akne	Kutina**

Sukupuolielimet ja rinnat	Valkovuoto Kohdun limakalvon liikakasvu Postmenopausaalinen verenvuoto Rintojen arkuus Sukupuolielinten kutina Emättimen hiivasienitulehdus Emätinverenvuoto Lantionalueen kipu Kohdunkaulan dysplasia Erite sukuelimistä Vulvovaginiitti	Rintojen epämukavuus Sieni-infektio Emättimen sienitulehdus Nännikipu	
Tutkimukset	Painonnousu Poikkeava Papa-kokeen tulos *		

* Valtaosa koostui hyvänlaatuisista muutoksista. Kohdunkaulan patologiset muutokset (kohdunkaulan karsinoma) eivät lisääntyneet tibolonilla lumelääkkeeseen verrattuna.

** Nämä haittavaikutukset havaittiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyys on arvioitu relevanttien kliinisten tutkimusten perusteella.

Markkinoille tulon jälkeen on havaittu eräitä muita haittavaikutuksia, kuten huimausta, ihottumaa, seborrooista ihottumaa, päänsärkyä, migreeniä, näköhäiriöitä (näön sumentuminen mukaan lukien), masennusta, tukirankaan kohdistuvia oireita, kuten nivel- ja lihaskipuja, sekä maksan toimintakokeiden muutoksia.

Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on raportoitu jopa kaksinkertaistuneen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.
- Pelkkää estrogeeni- tai tibolonihoitoa saavilla suurentunut riski on pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla.
- Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).
- Laajimman epidemiologisen tutkimuksen (MWS-tutkimuksen) tulokset esitellään seuraavassa taulukossa.

Taulukko 2. MWS-tutkimuksessa (the Million Women Study) arvioitu suurentunut rintasyöpäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikä (vuosia)	Lisätapauksia tuhatta ei koskaan HRT-hoitoa saanutta kohti 5 vuoden ajanjaksona*	Suhteellinen riski #	Lisätapauksia tuhatta HRT-hoitoa saanutta kohti 5 vuodessa (95 % CI)
Vain estrogeenihoito			
56–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

Tiboloni			
50–65	9–12	1,3	3 (0–6)

* *Vertailukohtana käytetty lähtötilanteen ilmaantuvuutta teollisuusmaissa.*

Kokonaisriskisuhde. Suhteellinen riski ei ole vakio, vaan suurenee käytön pituuden mukaan.

Endometriumsyöpäriski

Endometriumsyöpää esiintyy noin viidellä tuhannesta naisesta, joilla on kohtu ja jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa tai tibolonia.

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkimukseen otettuja naisia ei seulottu endometriumin poikkeavuuksien suhteen lähtötilanteessa ja mikä näin ollen heijastaa kliinistä käytäntöä, osoitettiin suurentunut endometriumsyövän riski (LIFT-tutkimus, keski-ikä 68 vuotta). Tässä tutkimuksessa 2,9 vuoden jälkeen ei todettu yhtään endometriumsyöpätapausta lumeryhmässä (n=1773), kun taas tiboloniryhmässä (n=1746) todettiin 4 endometriumsyöpätapausta. Tämä vastaa 0,8 ylimääräistä endometriumsyöpätapausta 1000 naista kohti, jotka käyttivät tibolonia vuoden ajan tässä tutkimuksessa (katso kohta 4.4).

Sepelvaltimotauriski

Sepelvaltimotaudin riski yli 60-vuotiailla estrogeeni-progestiiniyhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävillä on lievästi suurentunut (ks. kohta 4.4). Ei ole viitteitä siitä, että sepelvaltimotauriski olisi erilainen tibolonin kuin muiden hormonikorvaushoitojen käyttäjillä.

Aivoinfarktin riski

- Aivoinfarktin suhteellinen riski ei ole iästä eikä hoidon kestosta riippuvainen. Lähtötilanteen riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa tai tibolonia saavilla naisilla suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).
- 2,9 vuotta kestäneessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin olevan 2,2-kertainen aivohalvausriski naisilla (keski-ikä 68 vuotta), jotka käyttivät tibolonia 1,25 mg (28/2249) verrattuna lumeryhmään (13/2257). Suurin osa (80 %) aivohalvauksista oli iskeemisiä.
- Aivohalvauksen taustariski on voimakkaasti ikäriippuvainen. Siten insidenssin on arvioitu olevan yli 5 vuoden jaksolla 3 tapausta 1000 naista kohti 50–59 vuoden iässä ja 11 tapausta 1000 käyttäjää kohti 60–69 vuoden iässä.
- Naisilla, jotka käyttävät tibolonia 5 vuoden ajan, ylimääräisten tapausten määrän voidaan odottaa olevan 4 tapausta 1000 käyttäjää kohti 50–59 vuoden iässä ja 13 tapausta 1000 käyttäjää kohti 60–69 vuoden iässä.

Munasarjasyöpä

Hormonikorvaushoito pelkkää estrogeenia tai estrogeeni-progestiini- yhdistelmähoitoa käyttävillä on liitetty lievästi suurentuneeseen munasarjasyöpädiagnoosin riskiin (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapausten 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

MWS-tutkimuksessa (Million Women Study) 5 vuotta kestänyt tibolonihoito aiheutti yhden lisätapausten 2 500:a käyttäjää kohti (ks. kohta 4.4).

Laskimotromboemboolian riski

Hormonikorvaushoitoihin liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian (VTE), eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian, suhteellinen riski. VTE:n ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen vuoden aikana hormonikorvaushoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

Taulukko 3 WHI-tutkimukset – Laskimotromboemboolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus/1 000 naista lumelääkeryhmässä/ 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % luottamusväli	Lisätapauksia/1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista
Pelkkä oraalinen estrogeenihoito*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Oraalinen estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu

Taulukko 4 Yhdistetyt WHI-tutkimukset – Aivoinfarktin lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus /1 000 naista lumelääkeryhmässä /5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % luottamusväli	Lisätapauksia /1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista /5 vuotta
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

Muita haittavaikutuksia on raportoitu estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:

- Sappikivitauti
- Ihon ja ihonalaiskudoksen oireet: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- Mahdollinen dementia, jos jatkuva hormonikorvaushoito aloitetaan yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tibolonin akuutti toksisuus eläimillä on hyvin vähäistä. Toksisuusoireita ei siten ole odotettavissa, vaikka kerralla otettaisiin useita tabletteja. Akuutti yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja naisilla emätinverenvuotoa. Spesifistä antidootia ei tunneta. Tarvittaessa voidaan antaa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut estrogeenit, ATC koodi: G03CX01

Suun kautta otettaessa tiboloni metaboloituu nopeasti kolmeksi yhdisteeksi, joihin Tibocina-valmisteen farmakodynaamiset vaikutukset perustuvat. Kaksi metaboliiteista (3 α -OH-tiboloni ja 3 β -OH-tiboloni) vaikuttavat estrogeenisesti, kun taas kolmannella metaboliitilla (tibolonin Δ 4-isomeeri) on progestiinisiä ja androgeenisia vaikutuksia.

Tibocina korvaa postmenopausaalisen naisen estrogeenin puutetta ja lievittää vaihdevuosisoireita. Tibocina estää menopausista tai munasarjojen poistosta aiheutuvaa osteoporoosia.

Kliininen tutkimustieto tibolonilla

Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievitys

- Vaihdevuosisoireet lievittyvät yleensä muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Endometriumvaikutukset ja vuodot

- Endometriumhyperplasiaa ja endometriumin syöpää on raportoitu tibolonia käyttävillä potilailla (katso kohdat 4.4 ja 4.8).
- Amenorreaa on raportoitu 12 hoitokuukauden jälkeen 88 prosentilla naisista, jotka käyttivät 2,5 mg tibolonia. Vuotoa ja/tai tiputtelua esiintyi 32,6 prosentilla naisista ensimmäisen kolmen kuukauden aikana ja 11,6 prosentilla naisista 11–12 hoitokuukauden jälkeen.

Osteoporoosin ehkäisy

- Estrogeenin puutteen menopausissa on todettu olevan yhteydessä lisääntyneeseen luun vaihtumisnopeuteen ja luumassan pienenemiseen. Hoidon suojavaikutus näyttää kestävän niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassaa häviää samalla nopeudella kuin hoitamattomilla naisilla.
- LIFT-tutkimuksessa tiboloni vähensi uusia nikamamurtumia saaneiden naisten (keski-ikä 68 vuotta) lukumäärää lumelääkkeeseen verrattuna kolme vuotta kestäneen hoidon aikana (ITT: tiboloni vs. lumelääke vetosuhde oli 0,57; 95 % CI 0,42–0,78).
- Kahden vuoden tibolonihoiton (2,5 mg) jälkeen lannerangan luuntiheys kasvoi 2,6–3,8 %. Niiden naisten osuus, jotka säilyttivät lannealueen luuntiheyden entisellään tai joilla se kasvoi hoidon aikana, oli 76 %. Toinen tutkimus vahvisti nämä tulokset.
- Tibolonilla (2,5 mg) oli vaikutusta myös lonkan luuntiheyteen. Yhdessä tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen reisiluunkaulan luuntiheys kasvoi 0,7–3,9 % ja koko lantion luuntiheys kasvoi 1,7–3,0 %. Niiden naisten osuus, jotka säilyttivät lantion alueen luuntiheyden entisellään tai joilla se kasvoi hoidon aikana, oli 72,5 %. Toisessa tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen luuntiheys lisääntyi reisiluun kaulassa 1,3–5,1 % ja koko lantiossa 2,9–3,4 %. Niiden naisten osuus, jotka säilyttivät lantion alueen luuntiheyden entisellään tai joilla se kasvoi hoidon aikana, oli 84,7 %.

Rintakudosvaikutukset

- Kliinisissä tutkimuksissa mammografinen tiheys ei ole lisääntynyt tibolonihoitoa saaneilla naisilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettuna tiboloni imeytyy suuressa määrin 1–4 tunnin kuluessa. Samanaikainen ruokailu pienentää huippupitoisuutta plasmassa ja hidastaa T_{max} -arvoa, mutta ei vaikuta estrogeenimetaboliittien AUC-arvoihin.

Jakautuminen

Tibolonin plasman proteiineihin sitoutumisaste on noin 96 %. Kolmen aktiivisen metaboliitin proteiineihin sitoutumisastetta ei ole tutkittu.

Biotransformaatio

Tiboloni metaboloituu kolmeksi aktiiviseksi metaboliitiksi, joista yhdellä on progestiini-/androgeenivaikutus ($\Delta 4$ -metaboliitti) ja kahdella estrogeenivaikutus (3α -OH- ja 3β -OH-metaboliitit). Farmakokineettinen tutkimustieto perustuu pääasiassa estrogeenivaikutuksen omaaviin metaboliitteihin plasman huippupitoisuuksilla.

Metaboloivasta entsyymistä ei ole tietoa.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät sappeen ja eliminoituvat ulosteen mukana. Pieni osa erittyy virtsaan.

Taulukko 6. Farmakokineettiset tunnusluvut tibolonille (2,5 mg)

	tiboloni		3 α -OH-metaboliitti		3 α -OH-metaboliitti		$\Delta 4$ -isomeeri	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
C_{max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
$C_{average}$	---	---	---	1,88	---	---	---	---
T_{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (h)	---	---	5,78	7,71	5,87	---	---	---
C_{min} (ng/ml)	---	---	---	0,23	---	---	---	---
AUC ₀₋₂₄ (ng/ml.h)	---	---	53,23	44,73	16,23	9,20	---	---

SD = single dose; MD = multiple dose

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa tibolonilla oli hedelmällisyyttä ehkäisevä ja embryotoksisia vaikutuksia hormonivaikutuksensa vuoksi. Tiboloni ei ollut teratogeeninen hiirillä eikä rotilla. Sillä oli teratogeenista potentiaalia kaniineilla lähes keskenmenon aiheuttavina annoksina (ks. kohta 4.6). Tiboloni ei ole genotoksinen *in vivo* -olosuhteissa. Vaikka karsinogeenistä vaikutusta nähtiin tietyillä rotan (maksakasvaimet) ja hiiren (virtsarakon kasvaimet) roduilla, havainnon kliininen merkitys on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Perunatärkkelys

Magnesiumstearaatti (kasvipohjainen)

Askorbyylipalmitaatti

Laktoosimonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

36 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaukset, joissa viikonpäivät, pakkauskoot 1x28 ja 3x28.
PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaus, pakkauskoko 1x30.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31068

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.09.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.12.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tibocina 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller: 2,5 mg tibolon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 71,06 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita till vitaktiga, flata och runda tabletter med en diameter på cirka 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av östrogenbristsymtom hos postmenopausala kvinnor mer än ett år efter menopausen.
- Andra linjens behandling för förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel som är godkända för att förebygga osteoporos.

För alla kvinnor bör beslutet att förskriva tibolon baseras på en bedömning av den enskilda patientens totala risk och, särskilt när det gäller kvinnor över 60 år, inbegripa ett övervägande av risken för stroke (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre patienter

Dosen är en tablett dagligen utan avbrott. Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter. Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Ett separat gestagen ska ej läggas till behandlingen med tibolon.

Behandlingsstart med Tibocina

För behandling av vasomotoriska symtom och för förebyggande av osteoporos

- Kvinnor som genomgått en naturlig menopaus bör vänta med behandling med Tibocina minst 12 månader efter den sista naturliga menstruationsblödningen.
- Kvinnor som har genomgått kirurgisk menopaus kan påbörja behandling med Tibocina omedelbart.
- Kvinnor som behandlas med gonadotropinfrisättande hormonanaloger (GnRH), t.ex. för endometrios, kan påbörja behandling med Tibocina omedelbart.

Alla oregelbundna/oväntade vaginala blödningar, såväl med som utan substitutionsbehandling (HRT), och för vilka man inte finner någon uppenbar orsak, ska utredas för att utesluta malignitet innan behandling med Tibocina påbörjas (se avsnitt 4.3).

Övergång från sekventiell eller kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling

Vid övergång från sekventiell hormonell substitutionsbehandling ska behandlingen med Tibocina påbörjas dagen efter att den föregående behandlingscykeln har avslutats. Vid övergång från kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling kan behandlingen påbörjas när som helst.

Glömd dos

En glömd dos ska tas så snart det upptäcks, såvida inte mer än 12 timmar har förflutit sedan den senaste dosen skulle ha tagits. I det senare fallet ska den glömda dosen hoppas över och nästa dos tas vid ordinarie tidpunkt. Att glömma en dos kan öka risken för genombrottsblödning eller stänklödning.

Pediatrisk population

Ej relevant.

Administreringsätt

För oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela utan att tuggas. De ska tas tillsammans med vatten eller annan dryck, helst vid samma tid varje dag.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet och amning
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer. Tibolon ökade risken för återfall i bröstcancer i en placebokontrollerad prövning.
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometrie cancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometrie hyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Känd trombofili (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4)
- Arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt, stroke eller TIA-attack) i anamnesen
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Porfyri

4.4 Varningar och försiktighet

Postmenopausala symtom ska endast behandlas med tibolon om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet göras minst en gång per år. Behandling med tibolon ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna. Kunskap kring riskerna associerade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än hos äldre kvinnor.

Risken för stroke, bröstcancer och, hos kvinnor med intakt uterus, även endometrie cancer (se nedan och avsnitt 4.8), ska bedömas noggrant för varje kvinna med hänsyn till hennes individuella riskfaktorer. Frekvens och egenskaper för båda cancerformerna samt stroke vad gäller svar på behandlingen, sjukdomsutveckling och mortalitet måste beaktas.

Medicinsk undersökning och uppföljning

- Innan HRT eller tibolonbehandling inleds eller återupptas ska en fullständig personlig anamnes och familjeanamnes tas. Fysisk undersökning (som innefattar gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet) ska göras med utgångspunkt från detta och från kontraindikationer och varningar. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och innehåll anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon ska rapportera till sin läkare eller sjukskötare (se avsnittet ”Bröstcancer” nedan). Undersökningar, inklusive lämplig screeningteknik t.ex. mammografi, ska göras i enlighet med gällande rutiner för screening, anpassade efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som måste övervakas

Om patienten har eller tidigare har haft något av nedan angivna tillstånd, och/eller tillståndet har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas noga. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Tibocina, särskilt:

- Uterusmyom(leiomyom) eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboemboliska sjukdomar (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärilkomplikationer
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidigare endometrichyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer och i följande situationer:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk

Venös tromboembolism

- Substitutionsbehandling med östrogen eller östrogen-gestagen har samband med 1,3–3 gånger högre risk för venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Sannolikheten för en sådan händelse är större under det första året med HRT (se avsnitt 4.8).
- Patienter med känd trombofili har en ökad risk för VTE. HRT eller tibolon kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat till dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE omfattar användning av östrogener, högre ålder, större kirurgiskt ingrepp, längre tids immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartum-period, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med VTE.
- Som hos alla postoperativa patienter måste förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgiskt ingrepp. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas tillfälligt uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor före ingreppet, om möjligt. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

- Kvinnor utan egen anamnes på VTE men med en förstegradssläkting som haft trombos i unga år, kan erbjudas screening efter noggrann information om undersökningens begränsningar (endast en del trombofila defekter upptäcks vid screening). Om en trombofil defekt upptäcks som kan kopplas till trombos hos familjemedlemmar eller om defekten är allvarlig (dvs. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) är HRT eller tibolon kontraindicerat.
- För kvinnor som redan står på långtidsbehandling med antikoagulantia måste nytta-riskförhållandet för HRT och tibolon noga övervägas.
- Om VTE utvecklas efter att behandlingen har påbörjats ska läkemedlet sättas ut. Patienten ska uppmanas att kontakta läkare omedelbart vid symtom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).
- I en epidemiologisk studie där man använde sig av en brittisk databas var risken för VTE vid tibolonbehandling lägre än vid konventionell substitutionsbehandling. Dock var endast en liten del av kvinnorna aktuella användare av tibolon och en liten ökning av risken jämfört med kvinnor som inte använder läkemedlet kan inte uteslutas.

Endometriehyperplasi och karcinom

Tillgängliga data från randomiserade kontrollerade prövningar är motstridiga, dock har observationsstudier visat att kvinnor som ordinerats tibolon under normala kliniska förhållanden har en ökad risk att få diagnosen endometrie-cancer (se avsnitt 4.8). I dessa studier ökade risken med längre användningstid. Tibolon ökar tjockleken på endometriet, mätt med transvaginalt ultraljud.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna (se avsnitt 5.1). Kvinnor ska rekommenderas att rapportera varje genombrotts- eller stänklödning som fortfarande kvarstår efter 6 månaders behandling, som uppträder efter den tidpunkten eller fortsätter efter avslutad behandling. Kvinnan ska då remitteras till gynekolog för undersökning, eventuellt inkluderande endometriebiopsi för att utesluta malignitet.

Bröstcancer

En metaanalys av epidemiologiska studier, däribland MWS-studien (Million Women Study), visade en signifikant ökad risk för bröstcancer i samband med användning av en dos på 2,5 mg. Denna risk blev tydlig inom 3 års användning och ökade med användningstiden, se avsnitt 4.8. Efter avslutad behandling minskar den ökade risken med tiden och den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på den tidigare HRT-behandlingens varaktighet. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

Det finns inga data om huruvida det finns en kvarstående risk efter avbruten behandling med tibolon, men ett liknande mönster kan inte uteslutas

Ovarialcancer

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen finns, enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avslutad behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användningen av kombinerade HRT-preparat vara förknippad med en liknande eller något lägre, risk (se avsnitt 4.8).

I studien "Million Women Study" visades det att den relativa risken för ovarialcancer vid användning av tibolon liknade risken vid användning av andra typer av HRT-preparat.

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade prövningar har inte kunnat påvisa någon skyddseffekt mot hjärtinfarkt hos kvinnor

med eller utan kranskärslsjukdom som behandlades med HRT med en kombination av östrogen-gestagen eller enbart östrogen. I en epidemiologisk studie där man använde sig av UK:s GPRD fann man inga belegg för skydd mot hjärtinfarkt hos postmenopausala kvinnor som fick tibolon.

Ischemisk stroke

Tibolon ökar risken för ischemisk stroke från första behandlingsåret (se avsnitt 4.8). Den underliggande risken för stroke är starkt åldersberoende och effekten av tibolon ökar därmed med åldern.

Andra tillstånd

- Tibocina är inte avsedda som preventivmedel.
- Behandling med tibolon leder till en påtaglig dosberoende minskning av HDL-kolesterol (från -16,7 % med dosen 1,25 mg till -21,8 % med dosen 2,5 mg efter två år). Nivån av totala triglycerider och lipoprotein (a) minskade likaså. Minskningen av total kolesterol och VLDL-C-nivåerna var inte dosberoende. Nivåerna av LDL-C var oförändrade. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.
- Östrogener kan orsaka vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion ska observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi ska följas noggrant under östrogen- eller HRT-behandling eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda plasmatriglycerider med pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling vid detta tillstånd.
- Behandling med tibolon leder till en mycket liten minskning av tyroxinbindande globulin (TBG) och totalt T4. Nivåerna av totalt T3 är opåverkade. Tibolon minskar nivån av SHBG (köns hormonbindande globulin), medan nivåerna av CBG (kortikosteroidbindande globulin) och cirkulerande kortisol är oförändrade.
- HRT förbättrar inte den kognitiva funktionen. Det finns vissa belegg för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda denna kombinerade HRT eller enbart östrogen efter 65 års ålder.

Tibocina innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom tibolon kan öka blodets fibrinolytiska aktivitet kan effekten av antikoagulantia öka. Denna effekt har setts med warfarin. Detta innebär att kvinnor som samtidigt behandlas med Tibocina och warfarin ska följas noga, framför allt när man startar och slutar med Tibocina-behandlingen. Vid behov ska warfarindosen justeras.

Informationen om farmakokinetiska interaktioner med tibolon är begränsad. En *in vivo*-studie visade att samtidig behandling med tibolon i måttlig grad kan påverka farmakokinetiken hos cytokrom P450 3A4-substratet midazolam. Med detta som utgångspunkt kan man förvänta sig interaktioner även med andra CYP3A4-substrat.

Data om metabolismen *in vitro* tyder på att tibolon och dess metaboliter kan hämma CYP2C9, ett P450-enzym. Om tibolon kombineras med andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 måste detta ske med stor försiktighet. Detta gäller särskilt läkemedel med ett snävt terapeutiskt intervall, såsom warfarin, fenytoin och tolbutamid.

Effekten av hämning eller induktion av tibolons metabolism har inte studerats. På grund av substansens komplexa profil med flera metaboliter med olika effekter kan effekten av hämning eller induktion inte förutses. Följande teoretiskt möjliga interaktioner ska dock beaktas:

Enzyminducerande föreningar som barbiturater, karbamazepin, hydantoiner och rifampicin kan förstärka metabolismen av tibolon och därmed påverka dess terapeutiska effekt.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera metabolismen av östrogener och gestagener. Kliniskt kan en ökad metabolism av östrogener och gestagener leda till sämre effekt och förändrad uterin blödningsprofil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tibolon är kontraindicerade under graviditet (se avsnitt 4.3). Om kvinnan blir gravid under behandlingen med Tibocina ska behandlingen omedelbart avbrytas. Det saknas kliniska data om exponering för tibolon under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Amning

Tibocina är kontraindicerade under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I djurstudier har tibolon påverkat fertiliteten negativt (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tibocina har inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I detta avsnitt beskrivs biverkningar registrerade från 21 placebokontrollerade studier (inklusive LIFT-studien) där 4 079 kvinnor fick tibolon i terapeutiska doser (1,25 eller 2,5 mg) och 3 476 kvinnor fick placebo. Behandlingstiden i studierna sträckte sig från 2 månader till 4,5 år. Tabell 1 visar de biverkningar som förekom statistiskt signifikant mer frekvent med tibolon än med placebo.

Tabell 1. Biverkningar av tibolon

MedDRA-organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Metabolism och nutrition		Ödem**	
Magtarmkanalen	Buksmärtor i nedre delen av buken	Magbesvär**	
Hud och subkutan vävnad	Onormal hårväxt	Akne	Klåda**
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginal flytning Förtjockat endometrium Postmenopausal blödning Ömhet i bröstet Genital klåda Vaginal kandidainfektion Vaginal blödning Bäckensmärta Cervixdysplasi Genital flytning Vulvovaginit	Symtom från bröstet Svampinfektion Vaginal mykos Smärta i bröstvårtorna	
Undersökningar	Viktökning		

Onormalt cervixutstryk*

* De flesta förändringarna var godartade. Cervixpatologi (cervixkarcinom) förekom inte oftare med tibolon än med placebo.

** Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet för försäljning. Frekvenskategorin bedömdes utifrån relevanta kliniska studier.

Vid klinisk användning har även följande biverkningar observerats: yrsel, hudutslag, seborroisk dermatos, huvudvärk, migrän, synrubbingar (inklusive dimsyn), depression, effekter på muskuloskeletal systemet såsom artralgi och myalgi, samt förändrade levervärden.

Risk för bröstcancer

- En upp till fördubblad risk för bröstcancer har rapporterats hos kvinnor som tar kombinerad östrogen-gestagen-behandling i mer än 5 år.
- Den ökade risken hos användare av enbart östrogen och tibolon är lägre än hos användare av kombinationer av östrogen och gestagen.
- Hur stor risken är beror på användningstiden (se avsnitt 4.4).
- Resultat från den största epidemiologiska studien (MWS) presenteras i tabellen nedan.

Tabell 2. Million Women-studien (MWS) – beräknad utökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Ytterligare antal fall per 1 000 kvinnor som aldrig fått HRT, under en 5-årsperiod*	Relativ risk #	Ytterligare antal fall per 1 000 kvinnor som fått HRT, under en 5-årsperiod (95 % CI)
HRT med enbart östrogen			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Kombinerat östrogen-gestagen			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
Tibolon			
50–65	9–12	1,3	3 (0–6)

* *Tagen från incidenstal i utgångsläget i utvecklade länder.*

Total riskkvot. Riskkvoten är inte konstant utan ökar med användningstiden.

Risk för endometrie cancer

Risken för endometrie cancer är cirka 5 per 1 000 kvinnor som har en livmoder och som inte använder HRT eller tibolon.

Den randomiserade placebokontrollerade prövningen som inkluderade kvinnor som inte screenats för avvikelser i endometriet före behandling, och därför avspeglade klinisk praxis, visade en ökad risk för endometrie cancer (LIFT-studien, genomsnittlig ålder 68 år). I denna studie diagnostiserades inga fall av endometrie cancer i placebo gruppen (n=1 773) efter 2,9 år jämfört med 4 fall av endometrie cancer i tibolon gruppen (n=1 746). Detta motsvarar en diagnos av ytterligare 0,8 fall av endometrie cancer per 1 000 kvinnor som använde tibolon under ett år i denna studie (se avsnitt 4.4).

Risk för kranskärslsjukdom

Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos kvinnor som använder HRT med kombinerat östrogen-gestagen och är över 60 år (se avsnitt 4.4). Det finns inget som tyder på att risken för hjärtinfarkt med tibolon skiljer sig från risken med andra HRT.

Risk för ischemisk stroke

- Den relativa risken för ischemisk stroke beror inte på kvinnans ålder eller användningstiden, men då den underliggande risken är starkt åldersberoende ökar risken för ischemisk stroke hos kvinnor som använder HRT eller tibolon med åldern (se avsnitt 4.4).
- I en 2,9 år lång randomiserad kontrollerad studie beräknades risken för stroke vara 2,2 gånger högre hos kvinnor (genomsnittsålder 68 år) som använde 1,25 mg tibolon (28/2 249) än hos dem som använde placebo (13/2 257). Majoriteten (80 %) av strokefallen var ischemiska.
- Den underliggande risken för stroke är starkt åldersberoende. Den underliggande incidensen över en 5-årsperiod beräknas till 3 fall per 1 000 kvinnor i åldern 50–59 år respektive 11 fall per 1 000 kvinnor i åldern 60–69 år.
- För kvinnor som använder tibolon under 5 år förväntas antalet ytterligare fall bli cirka 4 per 1 000 användare i åldern 50–59 år och 13 per 1 000 användare i åldern 60–69 år.

Ovarialcancer

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95 % CI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2 000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

I studien Million Women Study resulterade 5 års behandling med tibolon i 1 extra fall per 2 500 användare (se avsnitt 4.4).

Risken för venös tromboembolism

HRT associeras med en 1,3 till 3-faldig ökning av den relativa risken för venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Sannolikheten för en sådan händelse är större under det första året med HRT (se avsnitt 4.4). Resultaten från WHI-studierna redovisas i tabellen nedan:

Tabell 3 WHI-studierna – Ytterligare risk för VTE under 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Risikkvot vid 95 % CI	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare
Endast östrogen, peroralt*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinerat östrogen-gestagen, peroralt			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Studie på kvinnor utan uterus

Tabell 4 WHI-studierna kombinerade – Ytterligare risk för ischemisk stroke under 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Risikkvot vid 95 % CI	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Gallblåsesjukdom
- Hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura
- Trolig demens om kontinuerlig HRT inleds vid över 65 års ålder (se avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Den akuta toxiciteten i djurförsök med tibolon är låg. Därför förväntas inte några toxiska symtom uppträda ens om flera tabletter tas samtidigt. Vid akut överdos kan illamående, kräkningar och vaginalblödning hos kvinnor inträffa. Det finns ingen specifik antidot. Vid behov kan symptomatisk behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga östrogener, ATC-kod: G03CX01

Efter peroral administrering metaboliseras tibolon snabbt till tre substanser som alla bidrar till den farmakodynamiska profilen hos Tibocina. Två av dessa metaboliter (3α -OH-tibolon och 3β -OH-tibolon) har östrogena effekter, medan den tredje metaboliten (delta4-isomer av tibolon) framförallt har gestagena och androgena egenskaper.

Tibocina ersätter den minskade östrogenproduktionen hos postmenopausala kvinnor och lindrar menopausala symtom. Tibocina förhindrar minskning benmassan efter menopaus eller ovariektomi.

Information om tibolon från kliniska prövningar

Lindring av östrogenbristsymtom

- Lindring av menopausala symtom uppnås vanligtvis under de första behandlingsveckorna.

Effekt på endometriet och blödningsmönstret

- Endometriehyperplasi och endometrieccancer har rapporterats hos patienter som behandlas med tibolon (se avsnitt 4.4 och 4.8).

- Amenorré har rapporterats hos 88 % av kvinnorna efter 12 månaders behandling med tibolon 2,5 mg. Genombrottsblödning och/eller stänklödning har rapporterats hos 32,6 % av kvinnorna under de första tre behandlingsmånaderna, och hos 11,6 % av kvinnorna efter 11–12 månaders användning.

Förebyggande av osteoporos

- Östrogenbrist efter menopaus medför ökad benomsättning och minskad benmassa. Skyddet mot dessa effekter tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.
- I LIFT-studien var antalet kvinnor (genomsnittsålder 68 år) med nya ryggkotsfrakturer lägre i gruppen som behandlades med tibolon än i gruppen som fick placebo under de 3 år som behandling pågick (ITT: oddskvot tibolon mot placebo 0,57; 95 % CI (0,42; 0,78)).
- Efter 2 års behandling med tibolon (2,5 mg) hade bentätheten i ländryggraden ökat med 2,6–3,8 %. Hos 76 % av kvinnorna bevarades eller ökades bentätheten i ländryggen under behandlingen. Ytterligare en studie bekräftade dessa resultat.
- Tibolon (2,5 mg) hade också effekt på bentätheten i höften. I en studie var ökningen efter 2 år 0,7–3,9 % i lårbenshalsen och 1,7–3,0 % i hela höften. Hos 72,5 % av kvinnorna bevarades eller ökades bentätheten i höften under behandlingen. En andra studie visade en ökning efter 2 år på 1,3–5,1 % i lårbenshalsen och 2,9–3,4 % i hela höften. Hos 84,7 % av kvinnorna bevarades eller ökade bentätheten i höften under behandlingen.

Effekter på bröstvävnad

- Kliniska studier visar inte någon ökad mammografisk täthet hos kvinnor som behandlats med tibolon jämfört med placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tibolon absorberas i stor omfattning inom 1-4 timmar efter peroral administrering. Samtidigt födointag reducerar C_{max} och fördröjer T_{max} men påverkar inte AUC för de östrogena metaboliterna.

Distribution

Tibolons proteinbindningsgrad är cirka 96 %. Proteinbindningsgraden för de tre aktiva metaboliterna har inte studerats.

Metabolism

Tibolon metaboliseras till tre aktiva metaboliter, en med gestagen/androgen effekt ($\Delta 4$ -metabolit) och två med östrogena effekter (3α -OH- och 3β -OH metaboliter). Den farmakokinetiska dokumentationen baseras främst på de östrogena metaboliterna vid de högsta plasmanivåerna.

Information om det metaboliserande enzymet saknas.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras i gallan och elimineras via feces. En liten andel utsöndras i urinen.

Tabell 6. Farmakokinetiska parametrar för tibolon (2,5 mg)

	tibolon		3 α -OH-metabolit		3 α -OH-metabolit		$\Delta 4$ -isomer	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
C_{max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43

C_{medel}	---	---	---	1,88	---	---	---	---
T_{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (h)	---	---	5,78	7,71	5,87	---	---	---
C_{min} (ng/ml)	---	---	---	0,23	---	---	---	---
AUC_{0-24} (ng/ml.h)	---	---	53,23	44,73	16,23	9,20	---	---

SD=singeldos; MD=multipla doser

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier har minskad fertilitet och embryotoxiska effekter visats, orsakade av tibolons hormonella egenskaper. Tibolon var inte teratogent hos mus och råtta. Det uppvisade en teratogen potential hos kanin i doser som låg nära abortframkallande doser (se avsnitt 4.6). Tibolon är inte gentoxiskt *in vivo*. Karcinogena effekter har setts hos vissa stammar av råtta (levertumörer) och mus (tumörer i urinblåsan), men den kliniska betydelsen av detta är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Potatisstärkelse
Magnesiumstearat (vegatabiliskt)
Askorbylpalmitat
Laktosmonohydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

36 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderblister av PVC/PVDC/Al i förpackningar om 1 x 28 eller 3 x 28 tabletter.
Blister av PVC/PVDC/Al i förpackningar om 1 x 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31068

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.10.2013
Datum för förnyat godkännande: 10.09.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.12.2022