

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tibolon Orifarm 2,5 mg tabletti

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg tibolonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 87 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, litteä, pyöreä tabletti, toisella puolella merkintä "e".

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden hoito 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 (ks. myös kohta 4.4).

Yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on vain vähän kokemuksia. Päätöksen tibolonin käytöstä tulee perustua kaikkien naisten kohdalla arvioon heidän yksilöllisistä riskitekijöistään ja erityisesti yli 60-vuotiaiden kohdalla tulee ottaa huomioon aivohalvausriski (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.2 Annostus ja antotapa

Oraaliseen käyttöön.

Annostus on yksi tabletti vuorokaudessa yhtäjaksoisesti. Annostus on sama myös iäkkäille potilaille. Tabletit niellään purematta veden tai muun nesteen kera, mieluiten aina samaan aikaan päivästä. Oireet lievittyvät yleensä muutaman viikon sisällä, mutta optimaalinen vaikutus saavutetaan vähintään 3 kuukautta kestäväällä hoidolla.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja jatkohoidossa tulisi käyttää matalinta tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4). Osteoporoosin ehkäisemiseen vaaditaan pitkäaikainen hoito. Suositellulla annoksella Tibolon Orifarm -hoidon kestolle ei ole rajoituksia. Tibolon Orifarm -hoidon aikana ei tule antaa lisäksi erillistä progestageenihoitoa.

Hoidon valinta:

Kun postmenopausaalisen naisen hoitoon valitaan Tibolon Orifarm- tai muu hoito, seuraavat seikat tulee ottaa huomioon: terapeuttinen käyttöaihe, emätinverenvuodon hyväksyminen, mahdolliset mielialaan tai

libidoon liittyvät ongelmat, vaikutukset rintarauhaskudokseen ja hyöty-riski-profiili. Katso myös kohdat 4.4 ja 5.1.

Tibolon Orifarm -hoidon aloittaminen

- Luonnollisen menopaussin jälkeen Tibolon Orifarm -hoito tulee aloittaa vasta, kun viimeisistä luonnollisista kuukautisista on kulunut vähintään 12 kuukautta. Jos Tibolon Orifarm -hoito aloitetaan aiemmin, epäsäännöllisen emätinverenvuodon tai tiputtelun riski kasvaa.
- Kirurgisesti tai kemiallisesti aiheutetun menopaussin jälkeen Tibolon Orifarm -hoito voidaan aloittaa välittömästi.

Mikä tahansa epäsäännöllinen/odottamaton emätinverenvuoto, joko hormonikorvaushoidon aikainen tai ei, jolle ei ole selvää syytä, pitää tutkia pahalaatuisen muutoksen poissulkemiseksi ennen Tibolon Orifarm -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Siirtyminen jaksottaisesta tai jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoidosta

Siirryttäessä jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta Tibolon Orifarm -hoito tulee aloittaa progestageenivaiheen päätyttyä. Jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoidosta siirryttäessä hoito voidaan aloittaa milloin tahansa.

Unohtunut annos

Unohtunut annos on otettava heti muistettaessa, ellei se ole myöhässä yli 12 tuntia. Tässä tapauksessa unohtunut annos jätetään ottamatta ja seuraava annos otetaan normaaliin aikaan. Annoksen unohtaminen voi lisätä läpäisy- tai tiputteluvuodon mahdollisuutta.

Pediatriset potilaat

Ei oleellinen.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, aiempi tai epäilty rintasyöpä – tiboloni lisäsi rintasyövän uusiutumisen riskiä lumekontrolloidussa tutkimuksessa
- Todetut tai epäillyt estrogeenista riippuvaiset pahanlaatuiset kasvaimet (esim. endometriumien syöpä)
- Diagnosoimaton emätinverenvuoto
- Hoitamaton endometriumien hyperplasia
- Aiempi idiopaattinen tai aktiivinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Todettu trombofiilinen tila (esim. proteiinin C, proteiinin S tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Äskettäinen valtimotromboembolinen sairaus (esim. rasisurintakipu, sydäninfarkti, aivohalvaus tai TIA)
- Akuutti tai aiempi maksasairaus, eivätkä maksa-arvot ole normalisoituneet
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Hormonikorvaushoito tai tiboloni tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hoidon riskit ja hyödyt tulee punnita vähintään vuosittain ja tibolonihoitoa tulee jatkaa ainoastaan niin kauan kuin hyödyt ylittävät riskit.

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

huomioon naisen henkilökohtaiset riskitekijät ja pitäen mielessä kummankin syövän ja aivohalvauksen osalta esiintymistiheydet ja ominaisuudet näiden hoitovasteen, sairastuvuuden ja kuolleisuuden kannalta.

Ennenaikaisen menopaussin hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on niukasti tietoa. Koska absoluuttinen riski on nuoremmilla naisilla pieni, hyöty-riski-suhde saattaa kuitenkin olla heillä suotuisampi kuin iäkkäämmillä naisilla.

Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon tai tibolonin aloittamista tai uudelleenaloittamista tulee ottaa täydellinen henkilökohtainen ja sukuanamneesi. Lääkärintarkastuksen (myös gynekologinen ja rintojen tutkimus) tulisi perustua siihen, pitäen mielessä vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Hoidon aikana lääkärintarkastus tulee uusia yksilöllisesti sovitettuna aikataulun mukaisesti. Naisille tulisi neuvoa, minkälaisista rintojen muutoksista näiden tulisi kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. alla "Rintasyöpä"). Tutkimukset, mammografia mukaan lukien, tulee tehdä voimassaolevan seulontaohjelman mukaisesti, sovittaen yksilöllisesti kunkin potilaan kliinisiin tarpeisiin.

Eriyistä 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 otettava huomioon, että erityisesti seuraavat tilat voivat ilmaantua uudelleen tai vaikeutua Tibolon Orifarm -hoidon aikana:

- Kohdun lihaskasvain (leiomyooma) tai endometrioosi
- Aikaisempi tromboembolinen häiriö tai sen riskitekijät (ks. alla)
- Estrogeenista riippuvien kasvainten riskitekijät, esim. ensimmäisen asteen sukulaisten rintasyöpä
- Hypertensio
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes, johon liittyy tai ei liity verisuonikomplikaatioita
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (vaikea) päänsärky
- Systeeminen lupus erythematosus
- Aikaisempi endometriumien hyperplasia (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

Syyt lopettaa hoito välittömästi:

Hoito tulee lopettaa, jos hoidolle on vasta-aiheita (ks. kohta 4.3) tai seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus (ikterus) tai maksan toiminnan heikkeneminen
- Merkittävä verenpaineen kohoaminen
- Migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen
- Raskaus

Endometriumien hyperplasia ja karsinooma

- Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista saatavilla oleva tieto on ristiriitaista, mutta väestötutkimuksissa tibolonia normaalin kliinisen tavan mukaan käyttävillä naisilla on ollut johdonmukaisesti lisääntynyt endometriumien syövän riski (ks. kohta 4.8). Näissä tutkimuksissa riski kasvoi, kun käyttöaika pidentyi. Tiboloni lisää endometriumien seinämän paksuutta mitattuna ultraäänellä emättimen kautta.

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

Rintasyöpä

Kaiken kaikkiaan on näyttöä siitä, että hormonikorvaushoidon kestosta riippuen rintasyövän riski lisääntyy estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoa ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenia sisältävää hoitoa käyttävillä naisilla.

- Epidemiologisten tutkimusten, joihin kuului myös Million Women Study (MWS) -tutkimus, meta-analyysi osoitti, että rintasyöpäriski oli lisääntynyt merkittävästi, kun käytettiin 2,5 mg:n annosta. Riski ilmaantui kolmen vuoden käytön aikana ja lisääntyi kun käyttöaika pidentyi (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen suurentunut riski pienenee ajan myötä. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Tibolonin osalta ei ole saatavilla tietoa siitä, kauanko riski kestää hoidon lopettamisen jälkeen, mutta samankaltaista mallia ei voida sulkea pois.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoito, lisää mammografiakuvien tiheyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista todentamista (ks. tibolonin vaikutus kohdasta 5.1).

Munasarjasyöpä

- Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajasta meta-analysista saatu epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidoivalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön aikana ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus (Women's Health Initiative Study), 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.

Laskimotromboembolia

- Hormonikorvaushoitoihin liittyy 1,3–3-kertainen riski saada laskimotromboembolia (VTE) eli syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Laskimotromboemboolian ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen hoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Epidemiologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin UK:n tietokantaa, laskimotromboemboolian 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.
- Yleisesti tunnettuja laskimotromboemboolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, suuri trauma, pitkäaikainen immobilisaatio, ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboembooliaan ei ole yksimielisyyttä. Kuten kaikkien leikkauksipotilaiden kohdalla, on leikkauksen jälkeisen laskimotromboemboolian ehkäisemiseksi harkittava profylaktisia toimenpiteitä. Jos elektiivistä leikkausta, erityisesti abdominaalileikkausta tai alaraajojen ortopedista

leikkausta, seuraa pitkäaikainen immobilisaatio, hormonikorvaushoidon keskeyttäminen 4–6 viikkoa ennen leikkausta on suositeltavaa. Hoitoa ei pidä jatkaa ennen kuin nainen on täysin jalkeilla.

- Jos naisella ei ole aiemmin ollut laskimotromboemboliaa, mutta hänen ensimmäisen asteen sukulaisellaan on ollut tromboosi nuorena, seulontaa voidaan tarjota, kun ensin on käyty tarkkaan läpi sen rajoitukset (vain osa trombofiliisistä häiriöistä löytyy seulonnassa). Jos todetaan trombofilinen häiriö, joka liittyy tromboositaipumukseen suvussa tai jos häiriö on "vakava" (esim. antitrombiinin, proteiinin S tai proteiinin C puutos tai useita häiriöitä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.

Potilailla, jolla on ollut aikaisempi laskimotromboembolia tai tunnettu trombofilia, on kohonnut laskimotromboemboliariski. Hormonikorvaushoito tai tiboloni voi lisätä tätä riskiä. Oma tai suvun vahva tromboemboliatausta tai toistuvat spontaanit keskenmenot tulisi tutkia trombofilian poissulkemiseksi. Tällaisille potilaille hormonikorvaushoito tai tiboloni tulisi katsoa vasta-aiheiseksi, kunnes trombofiliatekijät on tutkittu tai antikoagulanttihoito aloitettu (ks. kohta 4.3). Hormonikorvaushoidon riski-hyöty-suhde tulee arvioida huolellisesti sellaisilla potilailla, jotka jo saavat antikoagulanttihoitoa.

- Jos laskimotromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääke tulisi lopettaa. Potilasta tulisi neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos hänelle ilmaantuu tromboemboliaan viittaavia oireita (esim. kivulias jalan turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

- Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole osoitettu estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoidon tai pelkkää estrogeeniä sisältävän hormonikorvaushoidon sydäninfarktilta suojaavaa vaikutusta sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla. Epidemiologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin GPRD-tietokantaa, ei pystytty osoittamaan, että vaihdevuosien jälkeisellä tibolonin käytöllä olisi sydäninfarktilta suojaavaa vaikutusta.

Iskeeminen aivohalvaus

- Tiboloni lisää iskeemisen aivohalvauksen riskiä ensimmäisestä hoitovuodesta lähtien (ks. kohta 4.8). Aivohalvauksen perusriski on vahvasti ikäriippuvainen ja niin myös tibolonin vaikutus on voimakkaampi korkeammalla iällä.

Muut tilat

- Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.
- Tibolon Orifarmia ei ole tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.
- Tibolon Orifarm -hoito 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). Myös kokonaistriglyseridi- ja lipoproteiini (a) -tasot alenivat. Kokonais- ja VLDL-kolesterolitason lasku ei ollut annosriippuvainen. LDL-kolesterolitason taso pysyivät muuttumattomina. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.
- Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden tilaa tulisi seurata huolellisesti. Potilaita, joilla on terminaalinen munuaisten vajaatoiminta, tulee seurata tarkasti.

- Naisia, joilla on hypertriglyseridemia, tulisi seurata huolellisesti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska estrogeenihoidon aikana on raportoitu harvoin, mutta huomattavaa plasman triglyseridinousua, joka on johtanut haimatulehdukseen.
- Tibolon Orifarm -hoito alentaa erittäin vähän tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG) ja totaali T4:a. Totaali T3-tasot pysyvät muuttumattomina. Tibolon Orifarm laskee sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) määrää, kun taas kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) ja kiertävän kortisolin määrä ei muutu.
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. On joitakin todisteita siitä, että dementiariski voi olla suurempi niillä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmä- tai estrogeenihoidon yli 65-vuotiaina.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska tiboloni voi lisätä veren fibrinolyyttistä aktiivisuutta, antikoagulanttien vaikutus saattaa voimistua. Tämä vaikutus on osoitettu varfariinia käytettäessä. Tämän seurauksena Tibolon Orifarmin ja varfariinin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta etenkin Tibolon Orifarm -hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Tarvittaessa varfariiniannosta tulee muuttaa.

Tibolonin farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista on vain vähän tietoa. Yksi in vivo -tutkimus osoitti, että tiboloni vaikuttaa kohtalaisesti samanaikaisesti käytetyn sytokromi P450 3A4 -substraatin, midatsolaamin farmakokineetiikkaan. Tämän perusteella yhteisvaikutukset myös toisten CYP3A4-substraattien kanssa ovat mahdollisia.

Tibolonin metabolian inhibiatio- tai induktiovaikutuksia ei ole tutkittu. Aineen useita vaikutukseltaan erilaisia metaboliitteja sisältävän monimutkaisen profiilin vuoksi tibolonin metabolian inhibiatio- tai induktiovaikutusta ei voida ennustaa. Seuraavat mahdolliset yhteisvaikutukset tulee kuitenkin ottaa huomioon teoreettiselta pohjalta:

Estrogeenien metabolia saattaa lisääntyä samanaikaisessa käytössä sellaisten aineiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymejä. Tällaisia ovat esimerkiksi antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini, hydantoiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

Vaikka ritonaviiri ja nelfinaviiri ovat tunnettuja vahvoina inhibiittoreina, ne osoittavat indusoivia ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa.

Mäkikuismaa (*Hypericum Perforatum*) sisältävät yrttivalmisteet saattavat indusoida estrogeenien ja progestageenien metaboliaa. Kliinisesti estrogeenien ja progestageenien lisääntynyt metabolia saattaa aiheuttaa tehon heikentymistä ja muutoksia kohtuverenvuodon profiiliin.

Estrogeenejä sisältävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikaisen käytön on osoitettu huomattavasti pienentävän plasman lamotrigiinipitoisuutta, mikä johtuu lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta. Tämä saattaa heikentää kohtausten hallintaa. Vaikka hormonikorvaushoidon mahdollista yhteisvaikutusta lamotrigiinihoidon kanssa ei ole tutkittu, on samanlainen yhteisvaikutus odotettavasti olemassa. Tämä voi johtaa kohtausten hallinnan heikkenemiseen naisilla, jotka käyttävät molempia lääkkeitä yhdessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tibolon Orifarm on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos raskaus alkaa Tibolon Orifarm -hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi.

Tibolon Orifarmin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisellä ei tunneta.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tibolon Orifarmilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn tai vaikutus on vähäinen.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa kuvataan haittavaikutuksia, jotka todettiin 21 lumekontrolloidussa tutkimuksessa (LIFT-tutkimus mukaan lukien), joissa 4079 naista käytti tibolonia terapeuttisilla annoksilla (1,25 tai 2,5 mg) ja 3476 naista sai lumelääkettä. Tutkimusten kestot vaihtelivat kahdesta kuukaudesta 4,5 vuoteen. Taulukon 1 haittavaikutukset esiintyivät tilastollisesti merkitsevästi useammin tiboloni- kuin lumelääkehoidon aikana.

Taulukko 1 Tibolonin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)
Ruoansulatuselimistö	Alavatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudος	Lisääntynyt karvankasvu	Akne
Sukupuolielimet ja rinnat	Emätinerite Kohdun limakalvon liikakasvu Postmenopausaalinen emätinverenvuoto Rintojen arkuus Sukupuolielinten kutina Emättimen hiivasienitulehdus Emätinverenvuoto Lantion alueen kipu Kohdunkaulan dysplasia Erite sukupuolielimistä Vulvovaginiitti	Rintojen epämukavuus Sieni-infektio Emättimen sienitulehdus Nännikipu
Tutkimukset	Painon nousu Poikkeava Papa-kokeen tulos*	

* *Valtaosa oli hyvänlaatuisia muutoksia. Kohdunkaulan patologiset muutokset (kohdunkaulan karsinoma) eivät olleet lisääntyneet tibolonilla lumelääkkeeseen verrattuna.*

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

Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on raportoitu olevan jopa kaksinkertainen naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeeni-progestageeni-yhdistelmää.
- Pelkkää estrogeeni- tai tibolonihoitoa saavilla suurentunut riski on pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla.
- Riski riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).
- Alla ovat tulokset suurimmasta satunnaistetusta, lumekontrolloidusta tutkimuksesta (WHI) ja suurimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (MWS).

Taulukko 2 Million Women Study – arvioitu rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakauma (vuotta)	Lisätapaukset* tuhatta ei koskaan HRT-hoitoa käyttänyttä kohti 5 vuoden aikana**	Riskisuhde (95 % CI)#	Lisätapaukset tuhatta HRT-käyttäjää kohti 5 vuoden aikana (95 % CI)
<i>Vain estrogeenihoito</i>			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
<i>Estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoito</i>			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
<i>Tiboloni</i>			
50–65	9–12	1,3	3 (0–6)
*Luvut ovat peräisin useiden maiden tiedoista. Huomaa, että taustailmaantuvuus vaihtelee eri EU-maissa, joten rintasyövän lisätapausten määrä voi muuttua samassa suhteessa.			
**Otettu perusilmaantuvuudesta teollisuusmaissa			
#Tämä kokonaisriskisuhde käsittää 5 hoitovuotta ja kasvaa hoidon pitenemisen myötä. Riskisuhde ei ole vakio, vaan suurenee käytön keston mukaan.			
CI = confidence interval, luottamusväli			

Endometriumien syövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella

- Endometriumien syövän riski on hormonikorvaushoitoa tai tibolonia käyttämättömillä naisilla, joilla on kohtu tallella, noin 5 tapausta tuhatta naista kohti.

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa naisia ei tutkittu endometriumien poikkeavuuksien suhteen lähtötilanteessa ja joka näin ollen heijastaa kliinistä käytäntöä, osoitettiin korkein endometriumien syövän 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 (ks. kohta 4.4).

Munasarjasyövän riski

- Hormonikorvaushoito pelkkää estrogeenia tai estrogeeni-progestageeni-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 Woman Study) 5 vuotta kestänyt tibolonihoito aiheutti yhden

lisätapauksen 2 500 käyttäjää kohti (ks. kohta 4.4).

Laskimotromboemboolian riski

- Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen suhteellinen riski saada laskimotromboembolia eli syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sairastuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). Seuraavassa ovat WHI-tutkimusten tulokset:

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

Ikäjakauma (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1 000 naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 % CI)	Lisätapaukset 1000 HRT-käyttäjää kohti
<i>Pelkkä estrogeeni suun kautta*</i>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<i>Estrogeeni-progestageeni-yhdistelmä suun kautta</i>			
50–65	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Tutkimus naisilla, joilta oli kohtu poistettu

Sepelvaltimotaudin riski

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

Iskeemisen aivohalvauksen riski

- 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 perusriski on voimakkaasti ikäriippuvainen. Siten perusinsidenssin 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 olettaa olevan noin 3 tapausta 1000 käyttäjää kohti 50–59 vuoden iässä ja 13 tapausta 1000 käyttäjää kohti 60–69 vuoden iässä.
- Suhteellinen riski ei riipu iästä eikä käytön kestosta, mutta koska perusriski on voimakkaasti ikäriippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski suurenee hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla iän myötä (ks. kohta 4.4).

Taulukko 4 WHI-tutkimuksen yhdis tetyt tulokset – iskeemisen aivohalvauksen* lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikäjakauma (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1000	Riskisuhde (95 % CI)	Lisätapaukset 1000 HRT-käyttäjää kohti

	naista kohti 5 vuoden aikana		
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta ei eroteltu

Muita haittavaikutuksia on raportoitu estrogeeni-progestageeni-hoidon yhteydessä:

- Sappikivitauti
- Iho ja ihonalainen kudus: maksaläiskät (kloasma), monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), kyhmyruusu (erythema nodosum), vaskulaarinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Tibolonin akuutti toksisuus eläimillä on vähäistä. Toksisuusoireita ei siten ole odotettavissa, vaikka kerralla otettaisiin useita tabletteja tai kapseleja. Akuutti yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja naisilla emätinverenvuotoa. Spesifistä antidoottia 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 tibolonin farmakodynaaminen profiili perustuu. Kahdella metaboliiteista (3 α -OH-tiboloni ja 3 β -OH-tiboloni) on estrogeenin kaltainen vaikutus, kun taas kolmannella metaboliitilla (tibolonin Δ^4 -isomeeri) on progestogeenin että androgeenin kaltaisia vaikutuksia.

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

In vitro -tutkimukset:

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että tibolonilla on kudosselektiivisiä vaikutuksia paikallisen metabolian ja entsyymijärjestelmiin kohdistuvien paikallisten vaikutusten vuoksi. Δ^4 -isomeeri muodostuu

pääosin endometriumkanudoksessa ja rinnassa, tiboloni estää sulfataasientsyymin ja laskee näin 3-OH-tibolonimetaboliittien pitoisuuksia tässä kudoksessa. Näiden tutkimusten kliinistä merkittävyyttä ei tiedetä (ks. kohta 4.8).

Kliininen tutkimustieto tibolonilla:

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievitys
 - Vaihdevuosisoireet lievittyvät yleensä muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana.
- Endometriumvaikutukset ja vuodot
 - Endometriumin hyperplasiaa ja endometriumin syöpää on raportoitu tibolonia käyttävillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
 - Amenorreaa on raportoitu 88 prosentilla naisista, jotka ovat käyttäneet tibolonia 2,5 mg:n annoksella 12 kuukautta. Läpäisyvuotoa ja/tai tiputtelua esiintyi 32,6 prosentilla naisista ensimmäisten kolmen kuukauden aikana ja 11,6 prosentilla naisista 11–12 hoitokuukauden jälkeen.
- Osteoporoosin ehkäisy
 - Estrogeenin puutteen menopauksissa on todettu olevan yhteydessä lisääntyneeseen luun vaihtumisnopeuteen ja luumassan pienenemiseen. Estrogeenin vaikutus luuntiheyteen riippuu annostuksesta. Hoidon suojavaikutus näyttää kestävänsä 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 riskisuhde oli 0,57; 95 % CI 0,42–0,78).
 - Kahden vuoden tiboloni-hoidon (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 tiboloni-hoitoa saaneilla naisilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

5.2 Farmakokinetiikka

Tiboloni metaboloituu kolmeksi aktiiviseksi metaboliitiksi, joista yhdellä on progestogeenin/androgeenin kaltaisia vaikutuksia ($\Delta 4$ -metaboliitti) ja kahdella estrogeenin kaltaisia vaikutuksia (3α -OH- ja 3β -OH-metaboliitit). Farmakokineettinen dokumentaatio perustuu pääasiassa estrogeenisiin metaboliitteihin plasman huippupitoisuuksista.

Suun kautta otettuna tiboloni imeytyy laajasti 1–4 tunnin kuluessa. Samanaikainen ruoan nauttiminen alentaa C_{\max} -arvoa ja pidentää T_{\max} -arvoa, mutta ei vaikuta AUC-arvoihin estrogeenisten metaboliittien osalta. Tibolonin proteiineihin sitoutumisen aste on noin 96 %. Kolmen aktiivisen metaboliitin proteiineihin sitoutumisen astetta ei ole tutkittu.

Metaboliitit erittyvät sappeen ja eliminoituvat ulosteen mukana. Pieni osa erittyy virtsaan. Metaboloivasta entsyymistä ei ole tietoa.

Tibolonin (2,5 mg) farmakokineettiset tunnusluvut

	Tiboloni		3 α -OH-metaboliitti		3 β -OH-metaboliitti		Δ 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=kerta-annostelu, MD=toistuva annostelu

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa tibolonilla oli raskautta ehkäiseviä ja embryotoksisia vaikutuksia hormonivaikutuksensa vuoksi. Tiboloni ei ollut teratogeeninen hiirillä eikä rotilla. Sillä oli teratogeenista potentiaalia kaniineilla (ks. kohta 4.6). Tiboloni ei ole genotoksinen *in vivo* -olosuhteissa. Vaikka karsinogeenistä vaikutusta nähtiin tietyissä rotan maksakasvainsolulinjoissa ja hiiren virtsarakon kasvainsolulinjoissa, näiden kliininen merkitys on epäselvä.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Perunatärkkelys
Magnesiumstearaatti
Askorbyylipalmitaatti
Laktoosimonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaus 28, 30, 3x28, 3x30 tabletin pakkauksissa.
PVC/PVDC/Alumiini-kalenteriläpipainopakkaus 28, 3x28 tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27061

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.09.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivuilla <https://www.fimea.fi>

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tibolon Orifarm 2,5 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2,5 mg tibolon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 87 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita eller nästan vita, platta, runda tabletter märkta med "e" på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.2 Terapeutiska indikationer

- Behandling av symtom på östrogenbrist hos kvinnor mer än ett år efter menopausen.
- Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (se även avsnitt 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet av behandling av kvinnor över 65 år. För alla kvinnor bör beslutet att behandla med tibolon baseras på en bedömning av den individuella patientens riskfaktorer och särskilt för kvinnor över 60 år bör även risken för stroke uppmärksammas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.2 Dosering och administreringsätt

För oral användning.

Doseringen är en tablett per dygn utan avbrott. Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter. Tabletterna ska sväljas utan att tuggas, med vatten eller annan dryck, helst vid samma tidpunkt varje dag. Symtomen försvinner vanligen inom några veckor, men den optimala effekten uppnås efter minst 3 månaders

behandling.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4). För att förebygga osteoporos behövs långvarig behandling. Det finns inga begränsningar för behandlingstiden med den rekommenderade dosen av Tibolon Orifarm. Ingen annan progestagenbehandling ska ges tillsammans med Tibolon Orifarm.

Val av behandling:

Innan behandling med Tibolon Orifarm eller andra behandlingar för postmenopausala kvinnor inleds, bör följande beaktas: terapeutisk indikation, kontroll av vaginal blödning, eventuella humör- eller libidoproblem, effekter på bröstvävnad och nytta-riskförhållande. Se även avsnitten 4.4 och 5.1.

Behandlingsstart med Tibolon Orifarm

- Kvinnor som genomgått en naturlig menopaus bör vänta minst 12 månader efter den sista naturliga menstruationsblödningen innan behandling med Tibolon Orifarm påbörjas. Om behandling med Tibolon Orifarm påbörjas tidigare, ökar risken för oregelbunden vaginal blödning eller stänklödning.
- Efter ett kirurgiskt eller kemiskt inducerat menopaus kan behandling med Tibolon Orifarm påbörjas omedelbart.

Oregelbunden/oväntad vaginal blödning, både eller som utan hormonersättningsterapi, ska utredas för att utesluta malignitet innan behandling med Tibolon Orifarm påbörjas (se avsnitt 4.3).

Byte från sekventiell eller kontinuerlig kombinerad hormonersättningsterapi

Vid byte från sekventiell hormonersättningsterapi ska behandlingen med Tibolon Orifarm påbörjas efter att progestagenfasen avslutats. Vid byte från kontinuerlig kombinerad hormonersättningsterapi kan behandlingen påbörjas när som helst.

Glömd dos

En glömd dos ska tas så snart det upptäcks, om inte mer än 12 timmar har gått sedan den senaste dosen skulle ha tagits. Då 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.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer – tibolon ökade risken för återfall i bröstcancer i en placebokontrollerad studie
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila sjukdomar (till exempel brist på protein C, protein S, eller antitrombin, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (till exempel angina, hjärtinfarkt, stroke eller TIA-attack)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte normaliserats

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av postmenopausala symtom med hormonersättningsterapi eller tibolon ska endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året, och behandling med tibolon ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Risken för stroke, bröstcancer och, hos kvinnor med intakt uterus, även endometriecancer (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.

Kunskapen kring riskerna med hormonersättningsterapi eller tibolon i behandling av prematur menopaus är begränsad. Eftersom den absoluta risken är låg hos yngre kvinnor, kan nytta-riskförhållandet vara gynnsammare än hos äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan hormonersättningsterapi inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar hos patienten och släkten. En medicinsk undersökning (inklusive gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet), ska göras med hänsyn tagen till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Undersökningar, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras enligt gällande rutiner för screening samt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Om något av följande tillstånd inträffar eller har inträffat och/eller har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas noggrant. Särskilt följande tillstånd kan återkomma eller bli allvarigare under behandling med Tibolon Orifarm:

- Muskeltumör i livmodern (leiomyom) eller endometrios
- Tidigare tromboembolisk sjukdom eller dess riskfaktorer (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, till exempel första gradens ärftlighet för bröstcancer.
- Hypertoni
- Leversjukdomar (till exempel leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärkomplikationer
- Gallsten
- Migrän eller (kraftig) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros.

Skäl till att avbryta behandlingen omedelbart:

Behandlingen ska avbrytas vid kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande fall:

- Gulsot (ikterus) eller nedsatt leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Förekomst av migränliknande huvudvärk
- Graviditet.

Endometriehyperplasi och karcinom

- Tillgängliga data från randomiserade kontrollerade studier är motstridiga, dock har observationsstudier konsekvent 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 ökad användningstid. Tibolon ökar tjockleken på endometriumväggen mätt med transvaginalt ultraljud.
- Genombrottsblödning eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna (se avsnitt 5.1). Kvinnor bör uppmanas att rapportera om genombrottsblödning eller stänklödning fortfarande inträffar efter 6 månader, börjar senare efter denna tid, eller fortsätter efter avslutad behandling. Kvinnan bör genomgå en gynekologisk undersökning, som sannolikt bör omfatta endometriebiopsi för att utesluta malignitet.

Bröstcancer

Totalt sett finns det bevis för att kvinnor som får kombinationsbehandling med östrogen-progestagen och möjligen enbart med östrogen, kan ha ökad risk för att utveckla bröstcancer, beroende på hur länge hormonersättningsterapi varar.

- Under MWS-studien (Million Women Study), konstaterades en betydligt ökad risk för bröstcancer när en dos på 2,5 mg användes. Risken visade sig under tre års användning och ökade med användningstiden (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling minskar den ökade risken med tiden. Tiden för att återgå till utgångsläget beror på hormonersättningsterapiens varaktighet. Med hormonersättningsterapi i mer än fem år kan risken finnas kvar under 10 år eller mer.

För tibolon finns det inga data om riskens varaktighet efter avslutad behandling, men ett liknande mönster kan inte uteslutas.

Hormonersättningsterapi, särskilt som kombinationsterapi med östrogen och progestagen, ökar frekvensen av mammografiscanningar, vilket kan påverka den radiologiska kontrollen av bröstcancer (se effekten av tibolon i avsnitt 5.1).

Äggstockscancer

- Äggstockscancer är betydligt ovanligare än bröstcancer. Enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys finns det en lätt förhöjd risk hos kvinnor som tar hormonersättningsterapi med enbart östrogen eller kombinationsbehandling med östrogen-progestagen, som blir tydlig inom 5 års användning och minskar med tiden efter avbruten behandling. Enligt andra studier, som WHI-undersökningen (Women's Health Initiative study), kan användningen av kombinerade hormonersättningspreparat orsaka en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8). Million Women Study-undersökningen visade, att den relativa risken för att utveckla äggstockscancer med tibolon var liknande den som finns med andra hormonersättningsterapier.

Venös tromboembolisk sjukdom

- Hormonersättningsterapi är förknippad med en 1,3 till 3 gånger större risk för venös tromboembolism (VTE), alltså djup ventrombos eller lungemboli. Det är mer sannolikt att venösa tromboemboliska händelser inträffar under det första behandlingsåret än senare (se avsnitt 4.8).
- I en epidemiologisk studie, baserad på en databas från Storbritannien, var risken för venös tromboembolism lägre för tibolon än för konventionell hormonersättningsterapi. Dock använde bara en

liten andel av kvinnorna tibolon, och en liten ökning av risken, jämfört med kvinnor som inte använder preparatet kan inte uteslutas.

- Vanliga riskfaktorer för venös tromboembolism är östrogenanvändning, hög ålder, större operationer, stort trauma, långvarig orörlighet, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditets-/postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det finns ingen konsensus om ett möjligt samband mellan åderbråck och venös tromboembolism. Som för alla kirurgpatienter bör profylaktiska åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om elektiv kirurgi, särskilt bukkirurgi eller ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna, orsakar långvarig orörlighet, rekommenderas att hormonersättningssterapi avbryts 4–6 veckor före operationen. Behandlingen bör inte fortsätta förrän kvinnan är helt på benen.
- Om en kvinna inte tidigare haft VTE, men om en förstahandssläkting haft historik av trombos i ung ålder, kan utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar erbjudas (endast vissa trombofila defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil störning identifieras som en typ av trombos i släkten, eller om defekten är allvarlig (till exempel störningar av antitrombin, protein S eller protein C, eller flera störningar) så är hormonersättningssterapi eller tibolon kontraindicerat.

Patienter som tidigare haft VTE eller känd trombofili löper ökad risk för att få VTE.

Hormonersättningssterapi eller tibolon kan öka denna risk. Egen tromboembolism, eller förekomst i släkten, eller återkommande spontana aborter bör undersökas för att utesluta trombofili. Hos sådana patienter ska hormonersättningssterapi eller tibolon betraktas som kontraindicerat tills trombofila faktorer har undersökts eller antikoagulationsbehandling har påbörjats (se avsnitt 4.3). Risken och nyttan med hormonersättningsbehandling bör utvärderas noggrant hos patienter som redan behandlas med antikoagulant.

- Om venös tromboembolism utvecklas efter behandlingsstart, ska läkemedlet sättas ut. Patienten bör omedelbart kontakta läkare om symtom som tyder på tromboembolism förekommer (till exempel smärtsam bensvullnad, plötslig bröstsmärta, andnöd).

Kranskärslsjukdom

- Randomiserade kontrollerade studier har inte påvisat något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor, med eller utan befintlig kranskärslsjukdom, som fått kombinationsbehandling med östrogen-progestagen eller enbart östrogenbehandling. I en epidemiologisk studie, baserad på GPRD-data, fanns inga bevis för att kvinnor som efter menopausen fått tibolon skulle få något skydd mot hjärtinfarkt.

Ischemisk stroke

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

Övriga tillstånd

- Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ges detta läkemedel.
- Tibolon Orifarm är inte avsett som preventivmedel.
- Behandling med Tibolon Orifarm leder till en påtaglig dosberoende minskning av HDL-kolesterol (på -16,7 % efter två år vid en dos på 1,25 mg, och -21,8 % vid en dos på 2,5 mg). Även de totala nivåerna

av triglycerider och lipoprotein (a) minskade. Minskningen av total- och VLDL-kolesterolnivåerna var inte dosberoende. LDL-kolesterolnivåerna förblev oförändrade. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.

- Östrogener kan orsaka vätskeretention och därför bör patienter med hjärt- eller njursvikt övervakas noggrant. Patienter med terminal njurfunktionsnedsättning bör övervakas noggrant.
- Kvinnor med hypertriglyceridemi bör följas upp noggrant under östrogen- eller hormonersättningsterapi, eftersom sällsynta men markanta ökning av triglycerider i plasma, som lett till inflammation i bukspottskörteln, har rapporterats.
- Behandling med Tibolon Orifarm leder till en mycket liten minskning av tyroxinbindande globulin (TBG) och totalt T4. De totala T3-nivåerna förblir oförändrade. Tibolon Orifarm minskar mängden könshormonbindande globulin (SHBG), medan mängden kortikoidbindande globulin (CBG) och cirkulerande kortisol är oförändrad.
- Hormonersättningsterapi förbättrar inte den kognitiva funktionen. Det finns vissa belegg för att risken för demens kan vara högre hos kvinnor som påbörjar kontinuerlig kombinations- eller östrogenbehandling över 65 års ålder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom tibolon kan öka den fibrinolytiska aktiviteten i blodet, kan effekten av antikoagulantia öka. Denna effekt har visats för warfarin. Kvinnor som samtidigt behandlas med Tibolon Orifarm och warfarin bör därför följas noggrant, särskilt i början och slutet av behandlingen med Tibolon Orifarm. Vid behov bör dosen av warfarin justeras.

Det finns begränsade data om tibolons farmakokinetiska interaktioner. En in vivo-studie visade att samtidig behandling med tibolon i måttlig grad påverkar farmakokinetiken hos cytokrom P450 3A4-substratet midazolam. Baserat på detta kan interaktioner även med andra CYP3A4-substrat förväntas.

Effekten av en hämning eller induktion av tibolons metabolism har inte undersökts. Beroende på substansens komplexa profil med flera metaboliter med olika effekter, kan effekten av en hämning eller induktion av tibolons metabolism inte förutses. Följande potentiella interaktioner bör dock övervägas teoretiskt:

Östrogenernas metabolism kan öka vid samtidig användning av preparat som är kända för att inducera enzymer som metaboliserar läkemedel, särskilt cytokrom P450-enzym. Där ingår antiepileptika (till exempel fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, hydantoin) och infektionsläkemedel (till exempel rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir och nelfinavir, kända som starka hämmare, kan trots det ha inducerande egenskaper när de ges tillsammans med steroidhormoner.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum Perforatum*) kan inducera metabolism av östrogener och progestagener. Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i livmoderns blödningsprofil.

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationer av lamotrigin vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonersättningsbehandling och lamotrigin inte har studerats, förväntas det att en liknande interaktion finns, vilket kan leda till minskad anfallskontroll hos kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tibolon Orifarm är kontraindicerat under graviditeten (se avsnitt 4.3). Om graviditet inträffar under behandling med Tibolon Orifarm ska behandlingen avbrytas omedelbart.

För Tibolon Orifarm finns inga kliniska data tillgängliga om exponering under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Amning

Tibolon Orifarm är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tibolon Orifarm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att köra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Detta avsnitt beskriver de biverkningar som observerats i 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. Studierna varade från två månader till 4,5 år. Tabell 1 visar de biverkningar som förekom statistiskt signifikant mer frekvent med tibolon än med placebo.

Tabell 2 Biverkningar av Tibolon

Organsystemklass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
Magtarmkanalen	Smärta i nedre delen av buken	
Hud och subkutan vävnad	Ökad hårväxt	Akne
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginala flytningar Förtjockat endometrium Postmenopausal vaginal blödning Ömhet i bröstet Klåda i reproduktionsorganen Vaginal svampinfektion Vaginal blödning Smärtor i bäckenområdet Cervixdysplasi Genital flytning Vulvovaginit	Obehag i bröstet Svampinfektion Vaginal svampinfektion Smärta i bröstvårtorna
Undersökningar	Viktökning Onormalt Papa-provresultat*	

* De flesta var godartade förändringar. Patologiska förändringar i livmoderhalsen (livmoderhalscancer) ökade inte med tibolon jämfört med placebo.

Andra biverkningar som har observerats efter marknadsintroduktionen:

yrsel, utslag, klåda, seborréiska utslag, huvudvärk, migrän, synstörningar (bland annat dimsyn), bukbesvär, depression, ödem, skelettförändringar, till exempel led- och muskelvärk, samt förändringar av levervärdena.

Risk för bröstcancer

- Risken för bröstcancer har rapporterats vara upp till dubbelt så hög hos kvinnor som använder kombinationen östrogen och progestagen.
- Patienter som behandlas med enbart östrogen eller tibolon har en mindre riskökning än patienter som fått kombinationsbehandling med östrogen-progestagen.
- Risken beror på behandlingens längd (se avsnitt 4.4).
- Resultaten från den största randomiserade, placebokontrollerade studien (WHI) och den största epidemiologiska studien (MWS) presenteras nedan.

Tabell 2 Million Women Study – uppskattad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersfördelning (år)	Ytterligare fall* per tusental patienter som aldrig fått HRT under 5 år**	Risikkvot (95 % CI) [#]	Ytterligare fall per tusental patienter som fått HRT under 5 år (95 % CI)
<i>Endast östrogenbehandling</i>			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
<i>Kombinationsbehandling med östrogen-progestagen</i>			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
<i>Tibolon</i>			
50–65	9–12	1,3	3 (0–6)
*Siffrorna är baserade på uppgifter från flera länder. Observera att prevalensen varierar mellan EU-länderna, därför kan antalet ytterligare fall av bröstcancer variera i samma proportioner.			
**Hämtat från basincidensen i industriländerna			
[#] Denna totala risikkvot omfattar 5 års behandling och ökar med ökande behandlingstid. Risikkvoten är inte konstant, utan ökar med användningstiden.			
CI = confidence interval, konfidensintervall			

Risk för endometrieccancer

Postmenopausala kvinnor som har livmodern kvar

- Risken för endometrieccancer hos kvinnor som inte får hormonersättningsterapi eller tibolon, och som har livmodern kvar, är ungefär 5 fall per 1 000 kvinnor.

I en randomiserad, placebokontrollerad studie på kvinnor som inte undersökts för endometriella avvikelser vid studiens start och därför återspeglar klinisk praxis, påvisades den högsta risken för endometrieccancer (LIFT-studien, medelålder 68 år). I denna studie observerades efter 2,9 år inga fall av endometrieccancer i placebogruppen (n=1773), medan 4 fall av endometrieccancer observerades i tibolongruppen (n=1746). Detta motsvarar 0,8 ytterligare fall av endometrieccancer per 1000 kvinnor som behandlats med tibolon under ett år i denna studie (se avsnitt 4.4).

Risk för ovarialcancer

- Hormonersättningsterapi hos patienter som får enbart östrogen eller kombinationsbehandling med östrogen-progestagen i kombination har associerats med en något ökad risk för ovarialcancer (se avsnitt 4.4).
En metaanalys av 52 epidemiologiska studier visade att kvinnor som använde hormonersättningsterapi hade en högre risk att utveckla äggstockscancer än kvinnor som aldrig hade fått hormonersättningsterapi (risikkvot 1,43, 95 procent konfidensintervall 1,31–1,56). För kvinnor mellan 50 och 54 år som får

hormonersättningsterapi i fem år orsakar detta ytterligare ungefär ett fall per 2 000 användare. Hos kvinnor mellan 50 och 54 år som inte får hormonersättningsterapi diagnostiseras äggstockscancer hos omkring två av 2 000 kvinnor under en femårsperiod.

I MWS-studien (Million Women Study) resulterade behandling med tibolon i 5 år i ytterligare ett fall per 2 500 behandlade (se avsnitt 4.4).

Venös tromboembolism

- Hormonersättningsterapi är förknippad med en 1,3 till 3 gånger större relativa risk för venös tromboembolism, alltså djup ventrombos eller lungemboli. Detta är mer sannolikt under det första året av hormonersättningsterapi än senare (se avsnitt 4.4). Resultaten av WHI-studierna är följande:

Tabell 3 WHI-studier – ökad risk för venös tromboembolism under 5 års användning

Åldersfördelning (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Risikkvot (95 % CI)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-behandlade
<i>Endast östrogen oralt*</i>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<i>Kombinationsbehandling med östrogen-progestagen oralt</i>			
50–65	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Studie på kvinnor som fått livmodern borttagen

Risk för kranskärlssjukdom

Det finns en något ökad risk för kranskärlssjukdom hos patienter över 60 år som får kombinationsbehandling med östrogen-progestagen (se avsnitt 4.4). Det finns inget som tyder på att risken för kranskärlssjukdom är annorlunda för tibolon än för andra hormonersättningsterapier.

Risk för ischemisk stroke

- I en 2,9 år lång randomiserad kontrollerad studie uppskattades risken för stroke vara 2,2 gånger högre hos kvinnor (medelålder 68 år) som behandlades med tibolon 1,25 mg (28/2249) jämfört med placebo (13/2257). Majoriteten (80 %) av strokefallen var ischemiska.
- Den grundläggande risken för stroke är starkt åldersberoende. Basincidensen uppskattas vara 3 fall per 1 000 kvinnor i åldern 50–59 år och 11 fall per 1 000 användare i åldern 60–69 år under en period på mer än 5 år.
- Hos kvinnor som tar tibolon i 5 år kan antalet ytterligare fall förväntas vara omkring 3 per 1 000 användare i åldern 50–59 år och 13 per 1 000 användare i åldern 60–69 år.
- Den relativa risken är oberoende av ålder eller användningstid, men eftersom basrisken är starkt åldersberoende, ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som får hormonersättningsterapi (se avsnitt 4.4).

Tabell 4 kombinerade resultat från WHI-studien – ökad risk för ischemisk stroke under 5 års användning

		Risikkvot (95 % CI)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-behandlade

Åldersfördelning (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år		
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* ischemisk och hemorragisk stroke har inte separerats

Även andra biverkningar har rapporterats vid kombinationsbehandling med östrogen-progestagen:

- Gallsten
- Hud och subkutan vävnad: leverfläckar (kloasma), hudreaktion (erythema multiforme), knölrös (erythema nodosum), vaskulär purpura
- Sannolik demens hos patienter över 65 år (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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Tibolonets akuta toxicitet på djur är låg. Därför kan inga tecken på toxicitet förväntas, även om flera tabletter eller kapslar tas samtidigt. Akut överdosering kan orsaka illamående, kräkningar och vaginal blödning hos kvinnor. Det finns inget specifikt motgift. Vid behov kan symtombehandling ges.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga östrogener, ATC-kod: G03CX01

Efter oral administrering metaboliseras tibolon snabbt till de tre föreningar som tibolons farmakodynamiska profil baseras på. Två metaboliter (3 α -OH-tibolon och 3 β -OH-tibolon) har östrogenliknande verkan, medan den tredje metaboliten (Δ^4 -isomer av tibolon) har progestogenliknande och androgenliknande verkan.

Tibolon Orifarm kompenserar för östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor och lindrar klimakteriebesvär. Tibolon Orifarm förhindrar osteoporos orsakad av klimakteriet eller av ovariectomi.

In vitro-studier:

In vitro-studier indikerar att tibolon har vävnadsselektiva effekter beroende på lokal metabolism och lokala effekter på enzymssystem. Δ^4 -isomeren bildas huvudsakligen i endometriell vävnad och bröst, och tibolon hämmar sulfatasenzymet och minskar därför halterna av 3-OH-tibolonmetaboliter i denna vävnad. Den kliniska betydelsen av dessa studier är okänd (se avsnitt 4.8).

Data från kliniska studier av tibolon:

- Lindring av symptom beroende på östrogenbrist
 - Klimakteriesymptomen försvinner vanligen inom de första veckorna av behandlingen.
- Endometriella effekter och läckor
 - Endometriehyperplasi och endometrie cancer har rapporterats hos patienter som fått tibolon (se avsnitt 4.4 och 4.8).
 - Amenorré har rapporterats hos 88 % av kvinnor som behandlats med tibolon 2,5 mg i 12 månader. Genombrottsblödning eller stänklödning förekom hos 32,6 % av kvinnorna under de första tre månaderna och hos 11,6 % av kvinnorna efter 11–12 månaders behandling.
- Förebyggande av osteoporos
 - Östrogenbrist i klimakteriet har associerats med ökad benomsättning och minskning av benmassan. Effekten av östrogen på bentätheten beror på dosen. Den skyddande effekten av behandlingen verkar vara så länge behandlingen pågår. Efter avslutad hormonersättningsterapi sker benförlust i samma takt som hos obehandlade kvinnor.
 - I LIFE-studien minskade antalet kvinnor med nya kotfrakturer (medelålder 68 år) som fick tibolon jämfört med placebo under tre års behandling (ITT: tibolon jämfört med placebo, riskkvot 0,57; 95 % CI 0,42–0,78).
 - Efter två års behandling med tibolon 2,5 mg ökade bentätheten i ländryggen med $2,6 \pm 3,8$ %. Andelen kvinnor som behöll eller ökade bentätheten i ländrområdet under behandlingen var 76 %. Den andra studien bekräftade dessa resultat.
 - Tibolon (2,5 mg) hade också en effekt på höftbenets täthet. I en studie ökade bentätheten i lårbenshalsen med $0,7 \pm 3,9$ % och bentätheten i hela bäckenet med $1,7 \pm 3,0$ % efter två års behandling. Andelen kvinnor som behöll eller ökade bentätheten i bäckenområdet under behandlingen var 72,5 %. I den andra studien ökade bentätheten med $1,3 \pm 5,1$ % i lårbenshalsen och med $2,9 \pm 3,4$ % i hela bäckenet efter två års behandling. Andelen kvinnor som behöll eller ökade bentätheten i bäckenområdet under behandlingen var 84,7 %.
- Effekter på bröstvävnaderna
 - I kliniska studier sågs ingen ökning av mammografisk frekvens hos kvinnor som behandlades med tibolon jämfört med placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tibolon metaboliseras till tre aktiva metaboliter, en med progestogen/androgenliknande verkan ($\Delta 4$ -metaboliten) och två med östrogenliknande verkan (3α -OH- och 3β -OH-metaboliterna). Den farmakokinetiska dokumentationen baseras huvudsakligen på östrogena metaboliter vid maximala halter i plasma.

Efter oral administrering absorberas tibolon i stor utsträckning inom 1 till 4 timmar. Intag samtidigt med föda minskar C_{\max} -värdet och förlänger T_{\max} -värdet, men påverkar inte AUC-värdena för östrogena metaboliter. Graden av proteinbindning hos tibolon är ungefär 96 %. Graden av proteinbindning hos de tre aktiva metaboliterna har inte studerats.

Metaboliterna utsöndras i gallan och elimineras i feces. En liten del utsöndras i urinen. Det metaboliserande enzymet är inte känt.

Farmakokinetiska parametrar för tibolon (2,5 mg)

	Tibolon		3 α -OH-metabolit		3 β -OH-metabolit		Δ 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 _{genomsnitt}				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=engångsdos, MD=upprepad dos

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier har tibolon visat sig ha hormoneffekter som förebygger graviditet och ger embryotoxiska effekter. Tibolon var inte teratogent hos möss eller råttor. Hos kaniner hade preparatet en teratogen potential (se avsnitt 4.6). Tibolon är inte genotoxiskt *in vivo*. Även om en karcinogen effekt sågs i vissa levertumörinjier hos råttor och tumörcellsinjier i musens urinblåsa, är den kliniska relevansen oklar.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Potatisstärkelse
Magnesiumstearat
Askorbylpalmitat
Laktosmonohydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistarförpackning av PVC/PVDC/aluminium i kartonger med 28, 30, 3x28, 3x30 tabletter.
PVC/PVDC/Aluminium kalenderblister i kartonger med 28, 3x28 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27061

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.09.2023

Mera information om detta läkemedel finns tillgänglig på Fimeas webbplats <https://www.fimea.fi>