

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tibocina 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2,5 mg tibolon.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 71,06 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite til hvitaktige, flate, runde tabletter med en diameter på omtrent 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av østrogenmangel hos postmenopausale kvinner mer enn 1 år etter menopause.
- Osteoporoseprofylakse hos postmenopausale kvinner som har høy risiko for fremtidige frakturer og som ikke tåler andre legemidler godkjent for osteoporoseprofylakse eller der slike legemidler er kontraindisert.

En avgjørelse om å forskrive tibolon bør for alle kvinner være basert på en utredning av den individuelle pasients totale risiko. Særlig for dem over 60 år bør dette inkludere en vurdering av risikoen for slag (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre

Dosen er 1 tablett daglig uten opphold. Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre. Ved oppstart og vedvarende behandling av postmenopausale symptomer bør laveste effektive dose av kortest mulig varighet benyttes (se også pkt. 4.4). Ved behandling med Tibocina skal det ikke legges til et separat progestogen.

Oppstart med Tibocina

For behandling av vasomotoriske symptomer og osteoporoseprofylakse

- Kvinner som når menopause naturlig, bør begynne behandling med Tibocina minst 12 måneder etter den siste naturlige menstruasjonsblødningen.
- Ved menopause som følge av kirurgisk inngrep, kan behandlingen med Tibocina begynne umiddelbart.
- Kvinner som behandles med GnRH-analoger (analoger av gonadotropinfrigjørende hormon), for eksempel mot endometriose, kan starte behandling med Tibocina umiddelbart.

Enhver uvanlig/ikke forventet underlivsblødning, enten man tar HRT eller ikke, bør undersøkes før behandling med Tibocina starter for å utelukke malignitet (se pkt. 4.3).

Bytte fra et østrogen-progestogen-sekvenspreparat eller et østrogen-progestogenpreparat i fast kombinasjon

Ved bytte fra et sekvensielt HRT-preparat bør behandling med Tibocina starte dagen etter at det foregående behandlingsregimet er fullført. Ved bytte fra et HRT-preparat i fast kombinasjon kan behandlingen starte når som helst.

Glemt dose

Hvis man glemmer en dose, skal den tas straks man husker det, med mindre det er mer enn 12 timer over tiden. I det sistnevnte tilfelle skal den glemte dosen droppes og den neste dosen tas til vanlig tid. En utelatt dose kan øke sannsynligheten for gjennombruddsblødning og spotting.

Pediatrisk populasjon

Ikke relevant.

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

Tablettene skal svelges uten å tygges, med litt vann eller annen drikke, helst til samme tid hver dag.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet og amming
- Kjent tidligere brystkreft eller mistanke om brystkreft – Tibolon økte risikoen for tilbakefall av brystkreft i en placebokontrollert studie
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige ondartede svulster (f.eks. endometriekreft)
- Udiagnostisert genitalblødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller pågående venøs tromboemboli (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Kjente tilstander forbundet med trombofili (for eksempel mangel på protein C, protein S eller antitrombin, se pkt. 4.4)
- Ethvert tilfelle av arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt, slag eller TIA)
- Akutt leversykdom, eller leversykdom i anamnesen, så lenge leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Porfyri

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For behandling av postmenopausale symptomer bør behandling med tibolon bare igangsettes ved symptomer som gir nedsatt livskvalitet. I alle tilfeller må det foretas en grundig vurdering av nytte og risiko minst én gang i året, og behandlingen med tibolon bør fortsette bare så lenge nytten oppveier risikoen. Det er begrenset kunnskap angående risikoer forbundet med HRT eller tibolon ved behandling av prematur menopause. På grunn av lav absolutt risiko hos yngre kvinner, kan imidlertid nytte/risiko-forholdet for disse kvinnene være mer fordelaktig enn hos eldre kvinner.

Risikoen for slag, brystkreft og, hos kvinner med intakt uterus, endometriekreft (se nedenfor og pkt. 4.8) bør for hver kvinne vurderes nøye med hensyn på individuelle risikofaktorer. Man bør også tenke på frekvens og karakteristika for begge krefttyper og slag med hensyn på behandlingsrespons, sykелighet og dødelighet.

Medisinsk undersøkelse og oppfølging

- Før oppstart eller gjenopptagelse av HRT eller tibolon, bør en fullstendig personlig anamnese og familieanamnese tas opp. Det bør utføres en fysisk undersøkelse (inkludert bekken og bryst) basert på dette samt kontraindikasjonene og forholdsreglene for bruk. Under behandlingen anbefales regelmessige undersøkelser som er tilpasset den enkelte kvinne med tanke på hyppighet og type. Kvinnen skal rådes angående hvilke endringer i brystene som skal rapporteres til lege eller

sykepleier (se ”Brystkreft” under). Undersøkelser, inkludert passende billeddiagnostikk, f.eks. mammografi, skal utføres i overensstemmelse med gjeldende akseptert praksis for screening, modifisert til den enkeltes kliniske behov.

Tilstander som krever oppfølging

Dersom noen av de følgende tilstander foreligger, nylig har forekommet og/eller har forverret seg under graviditet eller tidligere hormonbehandling, skal pasienten følges opp nøye. Det bør tas i betraktning at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Tibocina, spesielt:

- Leiomyomer (uterine fibromyomer) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboemboliske forstyrrelser (se under)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. brystkreft hos nærmeste familie slektninger
- Hypertensjon
- Leversykdom (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten vaskulære symptomer
- Gallesten
- Migrene eller (sterk) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus
- Endometriehyperplasi i anamnesen (se under)
- Epilepsi
- Astma
- Otosklerose

Grunner for umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen skal avsluttes dersom en kontraindikasjon blir oppdaget og i følgende situasjoner:

- Gulsott eller nedsatt leverfunksjon
- Signifikant stigning i blodtrykk
- Nye anfall av migrenelignende hodepine

Venøs tromboembolisme

- HRT-preparater med kombinasjonen østrogen-progestogen eller med kun østrogen er forbundet med 1,3-3 ganger høyere risiko for å utvikle venøs tromboembolisk sykdom (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Sannsynligheten for en slik hendelse er høyere det første året med HRT enn senere (se pkt. 4.8).
- Pasienter med kjente tilstander med trombofili, har en økt risiko for VTE, og HRT eller tibolon kan øke denne risikoen ytterligere. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).
- Generelt anerkjente risikofaktorer for VTE omfatter bruk av østrogener, høy alder, store operasjoner, langvarig immobilisering, fedme ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditet/post partum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus vedrørende den mulige rollen åreknuter kan ha for VTE.
Som hos alle postoperative pasienter må profylaktiske tiltak for å hindre VTE etter operasjon overveies. Dersom elektiv kirurgi følges av langvarig immobilisering, er det anbefalt å stanse HRT eller tibolonbehandling midlertidig 4 til 6 uker i forveien. Behandlingen bør ikke startes opp igjen før kvinnen er i full vigør igjen.
- Hos kvinner uten VTE i sin anamnese, men med førstegrads slektning med trombose i ung alder i anamnesen, kan screening tilbys etter grundig veiledning angående dennes begrensninger (ikke alle tilstander forbundet med trombofili, blir identifisert ved screening). Dersom det blir identifisert en defekt forbundet med trombofili, som samsvarer med trombose hos familiemedlemmer, eller defekten er alvorlig (for eksempel mangel på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombinasjon av defekter), er HRT eller tibolon kontraindisert.
- Kvinner som allerede får antikoagulasjonsbehandling, trenger en grundig vurdering av nytte/risiko-forholdet ved bruk av HRT eller tibolon.
- Hvis VTE utvikles etter at behandlingen er startet, skal legemidlet seponeres. Pasientene skal

- rådes til å kontakte legen umiddelbart dersom de blir oppmerksomme på et potensielt tromboembolisk symptom (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig smerte i brystet, dyspné).
- I en epidemiologisk studie der en database fra Storbritannia ble benyttet, var risikoen for VTE forbundet med tibolon lavere enn risikoen forbundet med konvensjonell HRT, men bare en liten del av kvinnene var nåværende brukere av tibolon, og en liten økning i risiko sammenlignet med ingen bruk kan ikke utelukkes.

Endometriehyperplasi og kreft

Tilgjengelige data fra randomiserte, kontrollerte studier er motstridende. Imidlertid har observasjonsstudier konsistent vist at kvinner som får forskrevet tibolon i vanlig klinisk praksis, har en økt risiko for å få diagnosen endometriekreft (se også pkt. 4.8). I disse studiene økte risikoen med økende behandlingsvarighet. Tibolon øker tykkelsen av endometrieveggen, vist ved måling ved hjelp av transvaginal ultralyd.

Gjennombruddsblødning og/eller spotting kan forekomme de første månedene av behandlingen (se pkt. 5.1). Kvinnene bør rådes til å melde fra om enhver gjennombruddsblødning eller spotting dersom den vedvarer etter 6 måneders behandling, dersom den starter etter dette tidspunktet eller dersom den vedvarer etter at behandlingen er avsluttet. Kvinnen bør henvises til gynekologisk undersøkelse, som sannsynligvis vil omfatte en endometriebiopsi, for å utelukke en ondartet tilstand i livmorslimhinnen.

Brystkreft

En metaanalyse av epidemiologiske studier, inkludert Million Women Study (MWS), viste en signifikant økning i risikoen for brystkreft i forbindelse med bruk av dosen på 2,5 mg. Denne risikoen ble påvist innen 3 års bruk og økte med behandlingsvarigheten, se pkt. 4.8. Etter seponering av behandlingen vil den økte risikoen bli redusert over tid, og tiden til retur til utgangspunktet avhenger av varigheten av tidligere bruk av HRT. Når HRT blir tatt i mer enn 5 år, kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

Det er ingen tilgjengelige data for hvor lenge risikoen vedvarer etter seponering av tibolon, men et lignende mønster kan ikke utelukkes.

Ovarialkreft

Ovarialkreft forekommer mye sjeldnere enn brystkreft. Epidemiologisk evidens fra en omfattende meta-analyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker HRT med kun østrogen eller HRT med kombinert østrogen-progestogen, noe som blir tydelig innen 5 års bruk og som avtar over tid etter seponering.

Noen andre studier, deriblant studien Women's Health Initiative (WHI), tyder på at bruk av kombinasjonspreparater med østrogen og progestogen (HRT) kan være forbundet med en tilsvarende eller litt lavere risiko (se pkt. 4.8).

I The Million Women Study ble det vist at den relative risikoen for ovarialkreft ved bruk av tibolon, var lik risikoen forbundet med andre typer HRT.

Koronarsykdom

Randomiserte, kontrollerte studier har ikke gitt bevis for at kvinner med eller uten eksisterende koronarsykdom som fikk et kombinasjonspreparat (HRT) med østrogen-progestogen eller HRT med kun østrogen, skal være beskyttet mot hjerteinfarkt. I en epidemiologisk studie der GPRD-databasen ble benyttet, ble det ikke funnet noe holdepunkt for at postmenopausale kvinner som fikk tibolon, skulle være beskyttet mot hjerteinfarkt.

Iskemisk slag

Tibolon øker risikoen for iskemisk slag fra det første behandlingsåret (se pkt. 4.8). Utgangsrisikoen for slag er sterkt aldersavhengig, og følgelig er effekten av tibolon større ved høyere alder.

Andre tilstander

- Tibocina er ikke beregnet til antikonsepsjon.
- Behandling med tibolon resulterer i en markert doseavhengig nedgang i HDL-kolesterol (fra -16,7 % ved en dose på 1,25 mg til - 21,8 % for dosen på 2,5 mg etter 2 år). Totale triglyserider og lipoprotein(a)-nivået ble også redusert. Nedgangen i totalkolesterol og VLDL-C-nivå var ikke doseavhengig. Nivået av LDL-C forble uendret. Den kliniske betydningen av disse funnene er foreløpig ikke kjent.
- Østrogener kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon må følges nøye.
- Kvinner med påvist hypertriglyseridemi skal følges nøye under behandling med østrogenstatning eller HRT fordi det har vært rapportert sjeldne tilfeller av kraftig økning av triglyserider i plasma, som har ført til pankreatitt.
- Behandling med tibolon resulterer i en svært liten nedgang i tyroksinbindende globulin (TBG) og total T4. Nivået av total T3 forblir uendret. Tibolon senker nivået av kjønnsormonbindende globulin (SHBG), mens nivåene av kortikosteroidbindende globulin (CBG) og sirkulerende kortisol ikke blir berørt.
- Bruk av HRT bedrer ikke kognitiv funksjon. Det finnes en viss evidens for økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som begynte å bruke kombinasjons-HRT eller HRT med kun østrogen etter 65 års alder.

Tibocina inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fordi tibolon kan øke den fibrinolytiske aktivitet i blodet, kan det forsterke effekten av antikoagulantia. Slik effekt har vært påvist med warfarin. Kvinner som behandles med både Tibocina og warfarin, skal derfor følges nøye, spesielt ved igangsetting eller seponering av behandlingen med Tibocina. Om nødvendig skal warfarindosen justeres.

Det er begrenset informasjon om farmakokinetiske interaksjoner med tibolon. En *in vivo*-studie har vist at samtidig behandling med tibolon påvirker farmakokinetikken til cytokrom P450 3A4-substratet midazolam i moderat grad. På bakgrunn av dette kan legemiddelinteraksjoner med andre CYP3A4-substrater forventes.

In vitro-data for metabolisering tyder på at tibolon og dets metabolitter kan hemme CYP2C9, et P450-enzym. Det må derfor utvises stor forsiktighet dersom tibolon blir kombinert med andre legemidler som metaboliseres av CYP2C9. Dette gjelder spesielt legemidler med smalt terapeutisk vindu, som warfarin, fenytoin og tolbutamid.

Virkningene av hemming eller induksjon av tibolons metabolisering er ikke studert. På grunn av substansens komplekse profil, inkludert flere metabolitter med forskjellige effekter, kan man ikke forutsi effekten av å hemme eller indusere tibolons metabolisering. De følgende mulige interaksjoner bør imidlertid vurderes på teoretisk grunnlag:

Enzyminduserende forbindelser som barbiturater, karbamazepin, hydantoiner og rifampicin kan øke metaboliseringen av tibolon og derved påvirke dets terapeutiske effekt.

Urtepreparater som inneholder johannesurt (prikkperikum, *Hypericum Perforatum*) kan indusere metaboliseringen av østrogener og progestogener via CYP3A4. Klinisk kan en økt metabolisering av østrogener og progestogener føre til redusert effekt og endringer i livmorens blødningsprofil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Tibolon er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne blir gravid mens hun

behandles med Tibocina, skal behandlingen seponeres umiddelbart. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for eksponering under graviditet ved bruk av tibolon. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Amming

Tibocina er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I dyrestudier hadde tibolon negativ effekt på fertilitet (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre og bruke maskiner

Tibocina har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Dette avsnittet beskriver bivirkninger som ble registrert i 21 placebokontrollerte studier (inkludert LIFT-studien) med 4079 kvinner som fikk terapeutiske doser (1,25 eller 2,5 mg) tibolon og 3476 kvinner som fikk placebo. Behandlingstiden i disse studiene varierte fra 2 måneder til 4,5 år. Tabell 1 viser de bivirkningene som forekom statistisk signifikant hyppigere under behandling med tibolon enn med placebo.

Tabell 1. Bivirkninger av tibolon

MeDRA organklasser	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer		Ødem**	
Gastrointestinale sykdommer	Smerter i nedre abdomen	Gastrointestinale forstyrrelser**	
Hud- og underhudssykdommer	Unormal hårvekst	Akne	Kløe**
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal utflod Fortykkelse av endometrieveggen Postmenopausal blødning Brystømheter Genital pruritus Vaginal candidiasis Vaginal blødning Bekkensmerter Cervikal dysplasi Genital utflod Vulvovaginitt	Brystubehag Soppinfeksjon Vaginal mykose Smerter i brystvorter	
Undersøkelser	Vektøkning Unormalt cervixutstryk*		

* Majoriteten besto av godartede endringer. Patologisk cervix (cervikalt karsinom) var ikke økt med tibolon sammenlignet med placebo.

** bivirkninger fra spontanrapportering, frekvensen er estimert.

Bivirkninger som har blitt observert etter markedsføring, omfatter: svimmelhet, utslett, seboreisk dermatose, hodepine, migræne, synsforstyrrelser (inkludert uklart syn), depresjon, effekter på muskler og skjelett som artralgi eller myalgi, og endringer i leverfunksjonsparametre.

Risiko for brystkreft

- Opptil 2 ganger høyere risiko for brystkreft er rapportert hos kvinner som har brukt østrogen-progestogen kombinasjonsbehandling i mer enn 5 år.
- Den økte risikoen hos brukere av østrogen alene og tibolon, er lavere enn ved østrogen-progestogen kombinasjonsbehandling
- Risikonivået er avhengig av bruksvarighet (se pkt. 4.4).
- Resultater fra den største epidemiologiske studien (MWS) er presentert under.

Tabell 2. The Million Women study – Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som aldri har brukt HRT*	Relativ risiko og 95 % KI#	Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT, (95 % KI)
HRT med kun østrogen			
50-6	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinert østrogen-progestogen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolon			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
* Referanse er baseline insidens i utviklede land			
#Total relativ risiko. Relativ risiko er ikke konstant, men vil øke med behandlingens varighet.			

Risiko for endometriekreft

Endometriekreft diagnostiseres hos ca. 5 av 1000 kvinner med intakt uterus som ikke bruker HRT eller tibolon.

Den randomiserte, placebokontrollerte studien som inkluderte kvinner som ikke hadde blitt screenet for endometrielle abnormiteter ved utgangspunktet, og som derfor gjenspeiler klinisk praksis, påviste økt risiko for endometriekreft (LIFT-studien, gjennomsnittsalder 68 år). I denne studien ble det ikke diagnostisert noen tilfeller av endometriekreft i placebogruppen (n=1773) etter 2,9 år, sammenlignet med 4 tilfeller av endometriekreft i tibolongruppen (n=1746). Dette tilsvarer en diagnostisering av 0,8 tilleggstilfeller av endometriekreft per 1000 kvinner som brukte tibolon i ett år i denne studien (se pkt. 4.4).

Risiko for koronarsykdom

Risikoen for koronarsykdom er litt høyere hos kvinner som bruker HRT med kombinert østrogen-progestogen og som er over 60 år (se pkt. 4.4). Det er ingen evidens for at risikoen for hjerteinfarkt ved bruk av tibolon er annerledes enn risikoen med annen HRT.

Risiko for iskemisk slag

- Den relative risikoen for iskemisk slag er ikke avhengig av alder eller varighet av bruk, men siden risiko ved utgangspunktet er sterkt aldersavhengig, vil den samlede risiko for iskemisk slag hos kvinner som bruker HRT eller tibolon, øke med alderen (se pkt. 4.4).
- Etter en randomisert kontrollert studie over 2,9 år har man estimert 2,2 ganger økt risiko for slag hos kvinner (gjennomsnittsalder 68 år) som brukte 1,25 mg tibolon (28/2249) sammenlignet med placebo (13/2257). Majoriteten (80 %) av slagene var iskemiske.
- Risiko for slag ved utgangspunktet er sterkt aldersavhengig. Insidensen ved utgangspunktet over en 5-årsperiode er derfor estimert til 3 per 1000 kvinner i alderen 50-59 år og 11 per 1000 kvinner i alderen 60-69 år.

For kvinner som bruker tibolon i 5 år, kan antallet ekstra tilfeller forventes å være ca. 4 per 1000

brukere i alderen 50-59 år og 13 per 1000 brukere i alderen 60-69 år.

Ovarialkreft

Bruk av HRT med kun østrogen eller HRT med kombinert østrogen-progestogen har vært forbundet med noe økt risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4).

En meta-analyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker HRT, sammenlignet med kvinner som aldri har brukt HRT (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). Blant kvinner i alderen 50 til 54 år som bruker HRT over en 5 års-periode, resulterer det i omtrent 1 ekstra tilfelle per 2000 brukere. Blant kvinner i alderen 50 til 54 år som ikke bruker HRT, vil omtrent 2 av 2000 kvinner bli diagnostisert med ovarialkreft i løpet av en 5-årsperiode.

I The Million Women Study resulterte 5 års bruk av tibolon i 1 ekstra tilfelle per 2500 brukere (se pkt. 4.4).

Risiko for venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med 1,3-3 ganger høyere relativ risiko for å utvikle venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Sannsynligheten for en slik hendelse er høyere i det første året man bruker HRT (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studien er presentert nedenfor:

Tabell 3 WHI-studier – Estimert tilleggsrisiko for VTE ved 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen	Relativ risiko og 95 % KI	Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT
Kun peroralt østrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Peroralt kombinert østrogen-progestogen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Studie på kvinner uten livmor

Tabell 4 WHI-studier kombinert – Tilleggsrisiko for iskemisk slag ved 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen	Relativ risiko og 95 % KI	Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

Andre bivirkninger er rapportert i forbindelse med behandling med østrogen/progestogen:

- Sykdom i galleblæren
- Hud- og underhudssykdommer: kloasme, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
- Sannsynlig demens dersom HRT igangsettes over 65 års alder (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den akutte toksisiteten av tibolon hos dyr er svært lav. Toksiske reaksjoner er derfor ikke sannsynlig selv når flere tabletter tas samtidig. Ved akutt overdosering kan følgende symptomer opptre: kvalme, brekninger og vaginal blødning hos kvinner. Ingen spesifikk antidot er kjent. Symptomatisk behandling kan om nødvendig gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre østrogener

ATC-kode: G03CX01

Tibolon blir etter peroral administrasjon raskt omdannet til tre metabolitter som alle bidrar til den farmakodynamiske profilen til Tibocina. To av disse metabolittene (3a-OH-tibolon og 3b-OH-tibolon) har østrogen-lignende effekt, mens den tredje metabolitten (D4-isomer av tibolon) har progestogen- og androgen-lignende effekt.

Tibocina erstatter den manglende østrogenproduksjonen hos postmenopausale kvinner og lindrer symptomer på menopause. Tibocina forhindrer beintap etter menopause eller ovariektomi.

Informasjon fra kliniske studier med tibolon:

Lindring av symptomer på østrogenmangel

- Lindring av menopausale symptomer inntreffer vanligvis i løpet av de første ukene med behandling.

Effekt på endometriet og blødningsmønster

- Det har vært rapportert endometriehyperplasi og endometriekreft hos pasienter som har vært behandlet med tibolon (se pkt. 4.4 og 4.8)
- Etter 12 måneders behandling ble amenoré observert hos 88 % av kvinnene som brukte tibolon 2,5 mg. Gjennombruddsblødning og/eller spotting har blitt rapportert hos 32,6 % av kvinnene i løpet av de første 3 behandlingsmånedene og hos 11,6 % etter 11-12 måneders bruk.

Forebygging av osteoporose

- Østrogenmangel ved menopause blir forbundet med økende omsetningshastighet av ben og en nedgang i benmasse. Beskyttelsen ser ut til å være effektiv så lenge behandlingen blir opprettholdt. Etter avsluttet behandling med HRT tapes benmasse med samme hastighet som hos ubehandlede kvinner.
- I LIFT-studien reduserte tibolon antallet kvinner (gjennomsnittsalder 68 år) med nye vertebrale frakturer sammenlignet med placebo i løpet av 3 års behandling (ITT: odds ratio tibolon til placebo 0,57; 95 % KI [0,42, 0,78]).
- Etter 2 års behandling med tibolon (2,5 mg) var økningen i benmineraltetthet (BMD) i lumbalkolumna $2,6 \pm 3,8$ %. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller økte BMD i lumbalregionen under behandlingen, var 76 %. En annen studie bekrefter disse resultatene.
- Tibolon (2,5 mg) hadde også en effekt på BMD i hoften. I en studie var økningen etter 2 år 0,7 - 3,9 % i lårhalsen og 1,7 - 3,0 % i hele hoften. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller økte BMD i hofte-regionen under behandling var 72,5 %. En annen studie viste at økningen etter 2 år var 1,3 - 5,1 % i lårhalsen og 2,9 - 3,4 % i hele hoften. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller økte BMD i hofte-regionen under behandlingen, var 84,7 %.

Effekt på bryst

- I kliniske studier øker ikke mammografisk tetthet hos kvinner som blir behandlet med tibolon sammenlignet med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tibolon er absorbert i stor grad 1-4 timer etter peroral administrering. Samtidig inntak av mat reduserer $C_{\max}$ og forsinket $T_{\max}$, men påvirker ikke AUC-verdiene for østrogene metabolitter.

Distribusjon

Proteinbindingsgraden til tibolon er omtrent 96 %. Proteinbindingsgraden til de aktive metabolittene er ikke studert.

Biotransformasjon

Tibolon blir metabolisert til tre aktive metabolitter, en med progestogene/androgene effekter (delta4-metabolitt) og to med østrogene effekter (3α -OH- og 3β -OH-metabolitt). Den farmakokinetiske dokumentasjonen er primært basert på de østrogene metabolittene ved maksimalt plasmanivå. Det finnes ingen informasjon om det metaboliserende enzymet.

Eliminasjon

Metabolittene blir utskilt i gallen og elimineres via feces. En liten del blir utskilt i urinen.

Tabell 6. Farmakokinetiske parametre for tibolon (2,5 mg)

	Tibolon		3α -OH-metabolitt		3β -OH-metabolitt		$\Delta 4$ -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
$C_{\text{gj.snitt}}$				1,88				
$T_{\max}$ (t)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (t)			5,78	7,71	5,87			
$C_{\min}$ (ng/ml)				0,23				
AUC0-24 (ng/ml.t)			53,23	44,73	16,23	9,20		

SD = enkeltdose, MD = gjentatt dosering

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier hadde tibolon hemmende effekt på fertilitet og embryotoksiske virkninger i kraft av sine hormonelle egenskaper. Tibolon var ikke teratogent hos mus og rotter. Det viste teratogent potensiale hos kanin ved nesten aborterende doser (se pkt. 4.6). Tibolon er ikke gentoksisk under *in vivo*-betingelser. Karsinogen effekt ble observert hos visse rottearter (levertumorer) og mus (blæretumorer), men den kliniske relevansen av dette er usikker.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Potetstivelse

Magnesiumstearat (vegetabilsk)

Askorbylpalmitat

Laktosemonohydrat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av PVC/PVDC/Al i kalenderpakninger med 1 x 28 og 3 x 28 tabletter.

Blisterbrett av PVC/PVDC/Al med 1 x 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9246

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.10.2013

Dato for siste fornyelse: 10.09.2018

10. OPPDATERINGSDATO

22.06.2023