

**23. juni 2023**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tibocina, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

28582

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tibocina

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 2,5 mg tibolon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 71,06 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvid til hvidlig, flad, rund tablet med en diameter på ca. 6 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Behandling af symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder mere end et år efter menopausen.
* Forebyggelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder, som har en forøget risiko for fremtidige knoglebrud, og hos hvem andre lægemidler, der er godkendt til forebyggelse af osteoporose, ikke tåles eller er kontraindiceret.

Hos alle kvinder skal beslutningen om at ordinere tibolon være baseret på en vurdering af den enkelte patients overordnede risiko, og denne vurdering skal, især hos kvinder over 60 år, inkludere overvejelser om risikoen for slagtilfælde (se pkt. 4.4 og 4.8).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne og ældre*

Dosis er en tablet om dagen uden afbrydelse. Dosisjustering er ikke nødvendig til ældre. Ved påbegyndelse samt fortsættelse af behandling af postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dosis anvendes i det korteste tidsrum (se også pkt. 4.4). Der bør ikke føjes et separat gestagen til behandlingen med Tibocina.

*Påbegyndelse af behandling med Tibocina*

Til behandling af vasomotoriske symptomer og forebyggelse af osteoporose -

* Kvinder, der oplever en naturlig overgangsalder, bør tidligst begynde behandling med Tibocina 12 måneder efter den sidste naturlige blødning.
* Kvinder, der gennemgår en kirurgisk menopause, kan påbegynde behandling med Tibocina straks.
* Kvinder, der bliver behandlet med gonadotropinfrigivende hormon (GnRH)-analoger, for eksempel i forbindelse med endometriose, kan påbegynde behandling med Tibocina straks.

Enhver uregelmæssig/uventet vaginalblødning uden åbenlys årsag, hvad enten kvinden får HRT eller ej, bør undersøges, inden patienten påbegynder behandling med Tibocina, for at udelukke malignitet (se pkt. 4.3).

*Skift fra et sekventielt eller kontinuerligt kombineret HRT-præparat*

Hvis der skiftes fra et sekventielt HRT-præparat, bør behandlingen med Tibocina påbegyndes dagen efter afslutningen af den foregående behandling. Hvis der skiftes fra et kontinuerligt kombineret HRT-præparat, kan behandlingen påbegyndes på et hvilket som helst tidspunkt.

*Glemt dosis*

En glemt dosis skal indtages, så snart patienten kommer i tanker om det, medmindre det er mere end 12 timer siden, at dosis skulle være taget. I sidstnævnte tilfælde skal den glemte dosis ikke indtages, og den næste dosis tages på det sædvanlige tidspunkt. En glemt dosis kan øge risikoen for gennembrudsblødning og pletblødning.

*Pædiatrisk population*

Ikke relevant.

Administration

Til oral anvendelse.

Tabletterne må ikke tygges. De skal synkes sammen med vand eller anden væske, helst på samme tid hver dag.

**4.3 Kontraindikationer**

* Graviditet og amning.
* Kendt, tidligere eller formodet brystcancer – i et placebokontrolleret studie øgede tibolon risikoen for tilbagefald af brystcancer.
* Kendte eller formodede østrogenafhængige maligne tumorer (f.eks. endometriecancer).
* Udiagnosticeret genitalblødning.
* Ubehandlet endometriehyperplasi.
* Tidligere eller nuværende venøs tromboemboli (dyb venetrombose, lungeemboli).
* Kendt trombofili (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4).
* Arteriel tromboembolisk lidelse i anamnesen (f.eks. angina, myokardieinfarkt, slagtilfælde eller TCI).
* Akut leversygdom eller tidligere leversygdom, så længe leverfunktionsprøver ikke er normaliseret.
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Porfyri.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Til behandling af postmenopausale symptomer bør tibolon kun initieres for at lindre symptomer, som påvirker livskvaliteten negativt. I alle tilfælde bør der foretages en nøje vurdering af fordele og risici mindst en gang om året, og tibolon bør kun fortsættes, så længe fordelen opvejer risikoen.

Antallet af undersøgelser vedrørende risici ved behandling af præmatur menopause med HRT eller tibolon er begrænset. På grund af den lave absolutte risiko for yngre kvinder vil risk/benefit-forholdet hos disse kvinder formentlig være mere gunstigt end hos ældre kvinder.

Risikoen for slagtilfælde, brystkræft og endometriecancer (hos kvinder med en intakt uterus) (se nedenfor samt pkt. 4.8) bør nøje vurderes i henhold til kvindens individuelle risikofaktorer og under hensyntagen til hyppigheden og karakteristikken af begge cancertyper og slagtilfælde, hvad angår respons på behandling, morbiditet og mortalitet.

Lægeundersøgelse og opfølgning

Før HRT eller tibolon initieres eller genoptages, skal der optages en komplet personlig og familiær anamnese. Lægeundersøgelsen (inklusive gynækologisk undersøgelse og brystundersøgelse) sammenholdes hermed og med kontraindikationer og advarsler vedrørende brugen. Under behandlingen anbefales periodiske tjek, hvor hyppighed og art er tilpasset den enkelte kvinde. Kvinder bør lære, hvilken slags forandringer i brystet, som bør føre til henvendelse til læge eller sygeplejerske (se "Brystcancer" herunder). Undersøgelser, inklusive relevante billeddiagnostiske værktøjer, f.eks. mammografi, bør foretages i henhold til gældende screeningspraksis, tilpasset det kliniske behov hos den enkelte kvinde.

Tilstande, der kræver overvågning

Hvis en eller flere af nedenstående tilstande er til stede, tidligere har været til stede og/eller er forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling, skal patienten nøje kontrolleres. Der skal tages hensyn til, at disse tilstande kan opstå igen eller forværres under behandling med Tibocina, især:

* Leiomyomer (uterusfibromer) eller endometriose
* Risikofaktorer for tromboemboliske lidelser (se nedenfor)
* Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. 1. grads arvelighed for brystcancer
* Hypertension
* Leversygdomme (f.eks. leveradenom)
* Diabetes mellitus med eller uden vaskulære komplikationer
* Galdestenslidelser
* Migræne eller (kraftig) hovedpine
* Systemisk lupus erythematosus
* Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
* Epilepsi
* Astma
* Otosklerose

Årsager til øjeblikkeligt ophør af behandlingen

Behandlingen skal stoppes, hvis en kontraindikation opdages, og i følgende situationer:

* Gulsot eller nedsættelse af leverfunktionen
* Væsentlig blodtryksstigning
* Nyopstået hovedpine af migrænetypen

Venøs tromboemboli

* HRT med østrogen eller østrogen-gestagen er forbundet med en 1,3-3 gange højere risiko for at udvikle venøs tromboemboli (VTE), f.eks. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er større i det første behandlingsår med HRT end senere (se pkt. 4.8).
* Patienter med kendt trombofili har en øget risiko for VTE, og HRT eller tibolon kan øge denne risiko yderligere. HRT er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).
* Almindeligt anerkendte risikofaktorer for VTE omfatter brug af østrogener, høj alder, større operation, langvarig immobilisering, overvægt (BMI > 30 kg/m2), graviditet/postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kræft. Der er ikke konsensus omkring sammenhængen mellem åreknuder og VTE.

Som hos alle postoperative patienter skal profylaktiske forholdsregler overvejes for at undgå VTE efter operation. Det anbefales, om muligt, at stoppe HRT-behandling midlertidigt i 4 til 6 uger før elektiv kirurgi, hvis længerevarende immobilisering forventes efter operation. Behandlingen bør ikke genoptages, før kvinden igen er fuldstændig mobiliseret.

* Hos kvinder, der ikke har haft tidligere tilfælde af VTE, men som har førstegrads­slægtninge med trombose i en ung alder i anamnesen, kan der tilbydes screening efter omhyggelig rådgivning vedrørende screeningens begrænsninger (kun en del af de trombofile defekter identificeres ved screening). Hvis en trombofil defekt identificeres, og den adskiller sig fra trombose hos slægtninge, eller hvis defekten er alvorlig (f.eks. antitrombin-, protein S- eller protein C-mangel eller en kombination af defekter), er HRT kontraindiceret.
* Hos kvinder, som allerede er i kronisk antikoagulationsbehandling, kræver HRT- eller tibolonbehandling omhyggelig overvejelse af fordele kontra ulemper.
* Hvis VTE opstår, efter at behandlingen er påbegyndt, skal behandlingen stoppes. Patienterne skal opfordres til straks at kontakte deres læge, hvis de bliver opmærksomme på potentielle tromboemboliske symptomer (f.eks. smertefuld hævelse af et ben, pludselig smerte i brystet, dyspnø).
* I et epidemiologisk studie, hvor der blev anvendt en britisk database, var risikoen for VTE i forbindelse med tibolon lavere end risikoen i forbindelse med konventionel HRT, men kun en lille andel af kvinderne var aktive brugere af tibolon, og det kan ikke udelukkes, at der er en let forøget risiko i forhold til risikoen hos ikke-brugere.

Endometriehyperplasi og cancer

De tilgængelige data fra randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg er modstridende, men observationsstudier har konsekvent vist, at kvinder, der får tibolon som en del af normal klinisk praksis, har en øget risiko for at få diagnosticeret endometriecancer (se også pkt. 4.8). I disse studier øgedes risikoen med behandlingsvarigheden. Tibolon øger endometrie­tykkelsen målt med transvaginal ultralyd.

Gennembrudsblødning og/eller pletblødning kan opstå i de første måneder af behandlingen (se pkt. 5.1). Kvinden bør opfordres til at søge læge, hvis gennembrudsblødning eller pletblødning stadig vedbliver efter seks måneders behandling, hvis plet- eller gennembrudsblødning opstår efter seks måneders behandling eller fortsætter, efter at behandlingen er ophørt. Kvinden bør henvises til en gynækologisk undersøgelse, som oftest vil inkludere endometriebiopsi med henblik på at udelukke maligne tilstande i endometriet.

Brystcancer

En metaanalyse af epidemiologiske studier, herunder studiet "Million Women Study" (MWS), viste en signifikant øgning af risikoen for brystcancer ved brug af dosen på 2,5 mg. Risikoen var påviselig efter 3 års brug og steg med behandlingsvarigheden, se pkt. 4.8. Den øgede risiko vil falde over tid efter behandlingsophør, og den tid, det vil tage, før den øgede risiko er vendt tilbage til baseline, afhænger af varigheden af den tidligere HRT-behandling. Hvis HRT-behandlingen blev taget i mere end 5 år, kan risikoen vare ved i 10 år eller derover.

Der findes ingen data for tibolon vedrørende den vedvarende risiko efter behandlings­ophør, men et lignende mønster kan ikke udelukkes.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer meget sjældnere end brystcancer. Epidemiologisk evidens fra en stor metaanalyse tyder på en let forøget risiko hos kvinder, der tager HRT med østrogen alene eller med kombineret østrogen-gestagen, som bliver tydelig i løbet af 5 års brug og aftager over tid efter seponering.

Nogle andre studier, herunder Women’s Health Initiative (WHI)-undersøgelsen, tyder på, at brug af kombineret HRT-behandling kan være forbundet med en lignende eller lidt mindre risiko (se pkt. 4.8).

I studiet ‘Million Women Study’ blev det vist, at den relative risiko for ovariecancer ved brug af tibolon var lig risikoen forbundet med brug af andre typer HRT.

Lidelser i koronararterierne (CAD)

Der er i randomiserede, kontrollerede forsøg ikke påvist beskyttelse mod myokardieinfarkt hos kvinder med eller uden eksisterende CAD, som fik en kombinationsbehandling med østrogen og gestagen eller HRT med østrogen alene. I et epidemiologisk studie med brug af GPRD-databasen blev der ikke fundet bevis for beskyttelse mod myokardieinfarkt hos postmenopausale kvinder, der fik tibolon.

Iskæmisk slagtilfælde

Tibolon øger risikoen for iskæmisk slagtilfælde fra behandlingens første år (se pkt. 4.8). Risikoen for slagtilfælde er stærkt aldersafhængig, og dermed er påvirkningen fra tibolon stigende med alderen.

Andre tilstande

* Tibocina er ikke beregnet til svangerskabsforebyggelse.
* Behandling med tibolon giver en markant dosisafhængig sænkning af HDL-kolesterol (fra -16,7 % med en dosis på 1,25 mg til -21,8 % med en dosis på 2,5 mg efter to år). De totale triglycerid- og lipoprotein(a)-niveauer reduceres også. Sænkningen af de totale kolesterol- og VLDL-C-niveauer var ikke dosisafhængige. Niveauet af LDL-C var uændret. Den kliniske betydning af disse påvirkninger er endnu ikke kendt.
* Østrogener kan være årsag til væskeretention, og patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion skal derfor overvåges omhyggeligt.
* Kvinder med eksisterende hypertriglyceridæmi bør følges omhyggeligt under østrogensubstitution eller behandling med HRT, da der er set sjældne tilfælde af massiv forhøjelse af plasmatriglycerider, som har ført til pankreatitis i forbindelse med østrogenbehandling.
* Behandling med tibolon medfører en meget beskeden sænkning af thyroxinbindende globulin (TBG) og totalt T4. Niveauet af totalt T3 er uændret. Tibolon sænker niveauet af kønshormonbindende globulin (SHBG), hvorimod niveauerne af kortikoidbindende globulin (CBG) og cirkulerende kortisol er uændrede.
* HRT forbedrer ikke den kognitive funktion. Der er nogen evidens for en øget risiko for mulig demens hos kvinder, som efter 65-årsalderen påbegynder behandling med kontinuerlig kombineret HRT eller HRT med østrogen alene.

Tibocina indeholder lactose

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da tibolon kan øge den fibrinolytiske aktivitet i blodet, kan det øge effekten af antikoagulantia. Denne effekt er set med warfarin. Derfor bør kvinder, der samtidig får behandling med Tibocina og warfarin, overvåges nøje, især ved opstart eller afslutning af behandling med Tibocina. Dosis af warfarin bør om nødvendigt tilpasses.

Der foreligger begrænset information om farmakokinetiske interaktioner med tibolon. Et *in vivo*-studie har vist, at farmakokinetikken af midazolam, et cytochrom P450 3A4-substrat, kan påvirkes i moderat grad af samtidig behandling med tibolon. På dette grundlag kan der også forventes interaktioner med andre CYP3A4-substrater.

Data vedrørende *in vitro*-metabolismen tyder på, at tibolon og dets metabolitter kan hæmme CYP2C9, der er et P450-enzym. Der bør udvises stor forsigtighed, hvis tibolon kombineres med andre lægemidler, der metaboliseres af CYP2C9. Dette gælder især lægemidler med snævert terapeutisk indeks, såsom warfarin, phenytoin og tolbutamid.

Virkningerne af hæmning eller induktion af tibolonmetabolismen er ikke blevet undersøgt. Da lægemidlet har en kompleks profil, der omfatter adskillige metabolitter med forskellige virkninger, er det ikke muligt at forudsige virkningerne af hæmning eller induktion af tibolonmetabolismen. Teoretisk set bør der dog tages højde for følgende potentielle interaktioner:

Enzyminducerende lægemidler, såsom barbiturater, carbamazepin, hydantoin og rifampicin, kan øge metabolismen af tibolon og kan derfor påvirke den terapeutiske virkning af tibolon.

Naturlægemidler, som indeholder prikbladet perikon (*Hypericum Perforatum*), kan inducere metabolismen af østrogener og gestagener. Klinisk set kan en øget metabolisme af østrogener og gestagener resultere i nedsat virkning og ændringer i den uterine blødningsprofil.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Tibolon er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3). Hvis graviditet opstår under behandling med Tibocina, skal behandlingen straks stoppes. Der er ingen kliniske data fra anvendelse af tibolon til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

Amning

Tibocina er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I dyreforsøg blev der påvist fertilitetsnedsættende virkninger af tibolon (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Tibocina påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Nedenstående tabel beskriver de bivirkninger, der blev registreret i 21 placebokontrollerede studier (inklusive LIFT-forsøget) med 4079 kvinder, der fik terapeutiske doser (1,25 eller 2,5 mg) af tibolon, og 3476 kvinder, der fik placebo. Behandlingsvarigheden i disse studier varierede fra 2 måneder til 4,5 år. Tabel 1 viser de bivirkninger, der forekom statistisk signifikant hyppigere ved behandling med tibolon end med placebo.

**Tabel 1: Bivirkninger af tibolon**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse** | **Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)** | **Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)** | **Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)** |
| Metabolisme og ernæring |  | Ødem\*\* |  |
| Mave-tarm-kanalen | Smerter i den nedre del af maven | Maveubehag\*\* |  |
| Hud og subkutane væv | Abnorm hårvækst | Acne | Pruritus\*\* |
| Det reproduktive system og mammae | Vaginalt udflåd  Endometrie-fortykkelse  Postmenopausal blødning  Brystømhed  Genital pruritus  Vaginal candidiasis  Vaginal blødning  Smerter i bækkenet  Cervikal dysplasi  Genitalt udflåd  Vulvovaginitis | Ubehag i brysterne  Svampeinfektion  Vaginal mycosis  Smerter i brystvorterne |  |
| Undersøgelser | Vægtøgning  Abnorm cervixcytologi (smear)\* |  |  |

\* Størstedelen bestod af godartede ændringer. Forekomsten af patologiske fund (cervikalt carcinom) blev ikke øget ved brug af tibolon sammenlignet med placebo.

\*\* Disse bivirkninger er identificeret efter markedsføring. Hyppigheden er estimeret på baggrund af relevante kliniske studier.

Efter markedsføring er andre bivirkninger observeret: svimmelhed, udslæt, seborroisk dermatose, hovedpine, migræne, synsforstyrrelser (inklusive sløret syn), depression, påvirkning af det muskuloskeletale system, f.eks. artralgi eller myalgi, og ændringer i leverfunktionsparametre.

Risiko for brystcancer

* Der er rapporteret om en op til dobbelt så stor risiko for at få stillet diagnosen brystcancer hos kvinder, der tager en kombinationsbehandling med østrogen og gestagen i mere end 5 år.
* Den øgede risiko hos kvinder, som får behandling med *østrogen alene* og tibolon, er væsentligt lavere, end den risiko, der er påvist hos kvinder, som tager kombinationer af *østrogen og gestagen*.
* Risikoniveauet afhænger af varigheden af brugen (se pkt. 4.4).
* Resultaterne fra det største epidemiologiske studie (MWS) er angivet nedenfor.

**Tabel 2: MWS-studiet – estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 5 års brug**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Alder (år) | Yderligere tilfælde pr. 1000 kvinder, der aldrig har brugt HRT, over en 5-årig periode\*2 | Risikoforhold og 95 % CI# | Yderligere tilfælde pr. 1000 HRT-brugere over en 5-årig periode (95 % CI) |
| **HRT med østrogen alene** | | | |
| 50-6 | 9-12 | 1.2 | 1-2 (0-3) |
| **Kombineret østrogen-gestagen** | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1.7 | 6 (5-7) |
| **Tibolon** | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1.3 | 3 (0-6) |
| *\* I henhold til baseline-incidensraterne i i-lande*  *# Samlet risikoforhold. Risikoforholdet er ikke konstant, men vil stige med behandlingsvarigheden* | | | |

Risiko for endometriecancer

Risikoen for endometriecancer er omkring 5 ud af 1000 kvinder med en livmoder, som ikke bruger HRT eller tibolon.

Det randomiserede, placebokontrollerede studie, der inkluderede kvinder, som ikke blev screenet for abnormiteter i endometriet ved forsøgsstart, og som derfor reflekterer almindelig klinisk praksis, påviste en øget risiko for endometriecancer (LIFT-forsøget, gennemsnitsalder 68 år). I dette studie blev der ikke diagnosticeret nogen tilfælde af endometriecancer i placebogruppen (n=1773) efter 2,9 år, hvorimod der blev diagnosticeret 4 tilfælde af endometriecancer i tibolongruppen der (n=1746). Det svarer til, at der blev diagnosticeret 0,8 ekstra tilfælde af endometriecancer for hver 1000 kvinder, der anvendte tibolon i ét år i dette studie (se pkt. 4.4).

Risiko for lidelser i koronararterierne

Risikoen for lidelser i koronararterierne er let øget hos brugere af HRT med kombineret østrogen-gestagen i alderen over 60 år (se pkt. 4.4). Der er ikke bevis for, at risikoen for myokardieinfarkt er anderledes med tibolon end med andre HRT.

Risiko for iskæmisk slagtilfælde

* Den relative risiko for iskæmisk slagtilfælde afhænger ikke af alder eller behandlingsvarighed, men eftersom baseline-risikoen i høj grad afhænger af alder, øges den samlede risiko for slagtilfælde med alderen hos kvinder, som bruger HRT eller tibolon, se pkt. 4.4.
* I et randomiseret, kontrolleret studie af 2,9 års varighed blev det estimeret, at risikoen for slagtilfælde er 2,2 gange højere hos kvinder (gennemsnitlig alder 68 år), der anvender 1,25 mg tibolon (28/2249), sammenlignet med placebo (13/2257). Størstedelen (80 %) af slagtilfældene var iskæmiske.
* Risikoen for slagtilfælde stiger markant med alderen. Incidensen over en femårig periode er estimeret til at være 3 pr. 1000 kvinder i alderen 50-59 år og 11 pr. 1000 kvinder i alderen 60-69 år.
* Hos kvinder, der anvender tibolon i fem år, forventes antallet af yderligere tilfælde at være omkring 4 pr. 1000 kvinder i alderen 50-59 år og 13 pr. 1000 kvinder i alderen 60-69 år.

Ovariecancer

Brug af HRT med østrogen alene eller med kombineret østrogen-gestagen er blevet forbundet med en let forøget risiko for at få diagnosticeret ovariecancer (se pkt. 4.4).

I en metaanalyse af 52 epidemiologiske studier rapporteres der om en øget risiko for ovariecancer hos kvinder, der løbende bruger HRT, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43; 95 % CI 1,31-1,56). Hos kvinder i alderen 50 til 54 år, der tager HRT i 5 år, resulterer dette i cirka 1 ekstra tilfælde per 2000 brugere. Hos kvinder i alderen 50 til 54 år, som ikke tager HRT, vil cirka 2 ud af 2000 kvinder få diagnosticeret ovariecancer over en 5-årig periode.

I Million Women-studiet resulterede 5 års brug af tibolon i 1 ekstra tilfælde per 2500 brugere (se pkt. 4.4).

Risiko for venøs tromboemboli

HRT forbindes med en 1,3-3 gange øget relativ risiko for udvikling af venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er størst i det første behandlingsår med HRT (se pkt. 4.4). Resultaterne fra WHI-studierne er anført nedenfor:

Tabel 3: WHI-studier – yderligere risiko for VTE over en 5-årig periode

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Alder (år) | Incidens pr. 1000 kvinder i placeboarmen over en 5-årig periode | Risikoforhold og 95 % CI | Yderligere tilfælde pr. 1000 kvinder, der bruger HRT |
| Oral østrogen alene\* | | | |
| 50-59 | 7 | 1.2 (0.6-2.4) | 1 (-3-10) |
| Oral kombineret østrogen-gestagen | | | |
| 50-59 | 4 | 2.3 (1.2–4.3) | 5 (1-13) |

\* Studie med kvinder uden uterus

Tabel 4: Samlede WHI-studier – Yderligere risiko for iskæmisk slagtilfælde over en 5-årig periode

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Alder (år) | Incidens pr. 1000 kvinder i placeboarmen over en 5-årig periode | Risikoforhold og  95 % CI | Yderligere tilfælde pr. 1000 kvinder, der bruger HRT over en 5-årig periode |
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1-5) |

Andre bivirkninger, der er indberettet i forbindelse med østrogen-/gestagenbehandling

* Galdeblæresygdom.
* Hud og subkutane væv: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum og vaskulær purpura.
* Mulig demens, hvis der iværksættes kontinuerlig HRT hos kvinder over 65 år (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger  
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S   
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Den akutte toksicitet af tibolon hos dyr er meget lav. Derfor forventes det ikke, at toksiske symptomer vil forekomme, selv ved indtag af mange tabletter samtidigt. I tilfælde af akut overdosering kan kvalme, opkastning og vaginal blødning hos kvinder forekomme. Der kendes ingen specifik antidot. Symptomatisk behandling kan gives hvis nødvendigt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre østrogener, ATC-kode: G03CX01.

Efter oral indtagelse metaboliseres tibolon hurtigt til tre stoffer, som alle medvirker til Tibocinas farmakologiske virkninger. To af disse metabolitter (3 α-OH-tibolon og 3 β-OH-tibolon) har østrogenlignende aktivitet, mens den tredje metabolit (delta4-isomer af tibolon) har gestagen- og androgenlignende aktivitet.

Tibocina kompenserer for den nedsatte østrogenproduktion hos postmenopausale kvinder og afhjælper menopausale symptomer. Tibocina modvirker knogletab efter menopause eller ovariektomi.

Information fra kliniske studier af tibolon

*Lindring af symptomer på østrogenmangel*

* Lindring af menopausale symptomer forekommer i reglen i løbet af de første uger af behandlingen.

*Effekt på endometriet og blødningsmønsteret*

* Der er rapporteret tilfælde af endometriehyperplasi og endometriecancer hos kvinder behandlet med tibolon (se pkt. 4.4 og 4.8).
* Hos 88 % af kvinder, der anvender tibolon 2,5 mg, er der rapporteret amenorré efter 12 måneders behandling. Der er rapporteret blødning og/eller pletblødning efter tre måneders behandling hos 32,6 % af kvinderne og hos 11,6 % af kvinderne efter 11-12 måneders behandling.

*Forebyggelse af osteoporose*

* Østrogenmangel i menopausen er forbundet med en øget knogleturnover og reduktion af knoglemassen. Forebyggelsen synes at være effektiv, så længe behandlingen fortsættes. Efter behandlingsophør vil knoglemassen reduceres med samme hastighed som hos ubehandlede kvinder.
* I LIFT-studiet reducerede tibolon antallet af kvinder (gennemsnitsalder 68 år) med nye vertebrale frakturer i forhold til placebo i løbet af en 3-årig behandlingsperiode (ITT: Sandsynlighedsforhold for tibolon kontra placebo: 0,57; 95 % konfidensinterval [0,42; 0,78]).
* Efter 2 års behandling med tibolon (2,5 mg) var øgningen af knoglemineraltætheden i columna lumbalis på 2,6 % - 3,8 %. Andelen af kvinder, som bibeholdt eller øgede knoglemineraltætheden i columna lumbalis under behandlingen, var 76 %. Et andet studie har bekræftet disse resultater.
* Tibolon (2,5 mg) havde også en effekt på knoglemineraltætheden i hoften. I ét studie var øgningen efter 2 års behandling på 0,7 % - 3,9 % i lårbenshalsen og 1,7 - 3,0 % i hoften samlet set. Andelen af kvinder, hvor knoglemineraltætheden i hofteregionen bevaredes eller øgedes, udgjorde 72,5 %. I et andet studie sås en øgning efter 2 års behandling på 1,3 % - 5,1 % i lårbenshalsen og 2,9 % - 3,4 % i hoften samlet set. Andelen af kvinder, hvor knoglemineraltætheden i hofteregionen bevaredes eller øgedes, udgjorde 84,7 %.

*Effekt på brystet*

* I kliniske studier var densiteten af brystvævet på mammografibilleder ikke øget hos kvinder, der blev behandlet med tibolon, sammenlignet med placebo.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Tibolon absorberes i stort omfang i løbet af 1-4 timer efter oral administration. Samtidig indtagelse af føde reducerer Cmax og forsinker Tmax, men påvirker ikke AUC-værdierne af østrogene metabolitter.

*Fordeling*

Tibolons proteinbindingsgrad er cirka 96 %. Proteinbindingsgraden af de tre aktive metabolitter er ikke blevet undersøgt.

*Biotransformation*

Tibolon metaboliseres til tre aktive metabolitter, hvoraf den ene har gestagene/androgene virkninger (delta4-metabolitten), og de to andre har østrogene virkninger (3α-OH- og 3β-OH-metabolitterne). Den farmakokinetiske dokumentation er primært baseret på de østrogene metabolitter ved maksimale plasmaniveauer.

Der foreligger ingen oplysninger om det metaboliserende enzym.

*Elimination*

Metabolitterne udskilles i galden og elimineres via fæces. En lille andel udskilles i urinen.

**Tabel 6: Farmakokinetiske parametre af tibolon (2,5 mg)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Tibolon | | 3α-OH-metabolit | | 3β-OH-metabolit | | Delta4-isomer | |
|  | **SD** | **MD** | **SD** | **MD** | **SD** | **MD** | **SD** | **MD** |
| Cmax (ng/ml) | 1,37 | 1,72 | 14,23 | 14,15 | 3,43 | 3,75 | 0,47 | 0,43 |
| Cgennemsnit |  |  |  | 1,88 |  |  |  |  |
| Tmax (timer) | 1,08 | 1,19 | 1,21 | 1,15 | 1,37 | 1,35 | 1,64 | 1,65 |
| T1/2 (timer) |  |  | 5,78 | 7,71 | 5,87 |  |  |  |
| Cmin (ng/ml) |  |  |  | 0,23 |  |  |  |  |
| AUC0-24  (ng/ml.timer) |  |  | 53,23 | 44,73 | 16,23 | 9,20 |  |  |

SD = enkelt dosis, MD = gentagne doser

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I dyrestudier har tibolon vist anti-fertil og embryotoksisk aktivitet i kraft af stoffets hormonelle egenskaber. Tibolon var ikke teratogent hos mus og rotter. Tibolon viste teratogent potentiale hos kaniner ved brug af doser, der nærmede sig abortfremkaldende doser (se pkt. 4.6). Tibolon er ikke genotoksisk under *in vivo*-betingelser.Der er set karcinogen effekt i visse rottestammer (levertumorer) samt musestammer (blæretumorer). Den kliniske relevans af disse fund er uafklaret.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kartoffelstivelse

Magnesiumstearat (vegetabilsk)

Ascorbylpalmitat

Lactosemonohydrat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Kalenderblister af PVC/PVDC/al.

Pakningsstørrelser: 1×28 og 3×28 tabletter.

Blister af PVC/PVDC/alu i pakningsstørrelser: 1×30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

51643

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. november 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. juni 2023