

 4. januar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tibolon ”Aristo”, tabletter**

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

 28584

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tibolon ”Aristo”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 2,5 mg tibolon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder ca.75 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tablet.

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

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Behandling af symptomer på østrogenmangel hos 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 (se også pkt. 4.4).

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*

Doseringen 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 tibolon.

*Påbegyndelse af behandling med Tibolon ”Aristo”*

Kvinder, der oplever en naturlig overgangsalder, bør tidligst begynde behandling med Tibolon ”Aristo” 12 måneder efter den sidste naturlige blødning. I tilfælde af en kirurgisk menopause, kan behandling med Tibolon ”Aristo” påbegyndes straks.

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

Administration

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

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

Hvis der skiftes fra et sekventielt HRT-præparat, bør behandlingen med Tibolon ”Aristo” 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.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* 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)..
* Aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk lidelse (f.eks. angina, myokardieinfarkt, slagtilfælde eller TCI (transitorisk cerebral iskæmi)).
* Akut leversygdom eller tidligere leversygdom, så længe leverfunktionsprøver ikke er normaliseret.
* 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.

Risikoen for slagtilfælde, brystkræft og hos kvinder med en intakt uterus, endometriecancer (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.

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.

Lægeundersøgelse/opfølgning

* Før HRT 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 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 Tibolon ”Aristo”, 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.
* Graviditet.

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

* I en metaanalyse af epodemioligske studier, herunder studiet "Million Women Study" (MVS) fandtes en signifikant øgning af risikoen for brystkræft ved anvendelse af en dosis på 2,5 mg. Risikoen var påviselig efter 3 års brug og steg med behandlingsvarigheden, se pkt. 4.8. Efter behandlingsophør vil den øgede risiko falde over tid, og den tid, der skal gå, før risikoen er tilbage til baseline, afhænger af varigheden af tidligere brug af HRT. Hvis HRT blev taget i mere end 5 år, kan risikoen vare ved i 10 år eller derover.
* Der foreligger ingen data for tibolon i forhold til, hvor lang tid risikoen består efter behandlingsophør, men et lignende mønster kan ikke udelukkse.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer langt sjældnere end brystcancer.

Epidemiologisk evidens fra en omfattende meta-analyse tyder på, at risikoen er let forhøjet hos kvinder, der tager HRT med østrogen alene eller med kombineret østrogen og gestagen. Den let forhøjede risiko ses inden for 5 års behandling og aftager gradvist efter seponering.

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

Million Women-studiet viste, at den relative risiko for ovariecancer ved brug af tibolon svarede til den risiko, der er forbundet med brug af andre typer HRT.

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). Det vides ikke, om tibolon har samme grad af risiko. 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.
* 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).

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

* Tibolon ”Aristo” 2,5 mg tabletter er ikke beregnet til svangerskabsforebyggelse.
* Behandling med Tibolon ”Aristo” 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 ”Aristo” 2,5 mg tabletter medfører en meget beskeden sænkning af thyroxinbindende globulin (TBG) og totalt T4. Niveauet af totalt T3 er uændret. Tibolon ”Aristo” 2,5 mg tabletter 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.

Tibolin ”Aristo” indeholder laktose

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 Tibolon ”Aristo” 2,5 mg tabletter og warfarin, overvåges nøje, især ved opstart eller afslutning af behandling med Tibolon ”Aristo” 2,5 mg tabletter. 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:

Lægemidler, som inducerer CYP3A4, såsom antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin) og anti-infektionsmidler (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin og efavirenz) kan øge metabolismen af tibolon og kan derfor påvirke den terapeutiske virkning af tibolon. Derimod udviser ritonavir og nelfinavir inducerende egenskaber, når de anvendes sammen med steroidhormoner, selv om de er kendt som stærke inhibitorer.

Naturlægemidler, som indeholder prikbladet perikon (*Hypericum Perforatum*), kan via CYP3A4 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 ”Aristo” 2,5 mg tabletter er ikke indiceret under graviditeten. Hvis graviditet opstår under behandling med Tibolon ”Aristo” 2,5 mg tabletter, 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

Tibolon ”Aristo” 2,5 mg tabletter er ikke indiceret under amning.

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.

Tibolon ”Aristo” 2,5 mg tabletter 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 ”Aristo” 2,5 mg tabletter**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **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 EndometriefortykkelsePostmenopausal blødningBrystømhedGenital pruritusVaginal candidiasisVaginal blødningSmerter i bækkenetCervikal dysplasiGenitalt udflådVulvovaginitis | Ubehag i brysterneSvampeinfektionVaginal mycosisSmerter i brystvorterne |  |
| Undersøgelser | VægtøgningAbnorm 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 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\* | 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) |
| *\* Med henvisning til baseline-forekomsten i udviklede 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 den største 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.

Andre bivirkninger rapporteret i forbindelse med behandling med østrogen-gestagen:

* Ovariecancer

HRT-behandling med østrogen alene eller med kombineret østrogen og gestagen har været associeret med en let forøjet risiko for at få ovariecancer (se pkt. 4.4).

En meta-analyse fra 52 epidemiologiske studier viste en forhøjet risiko for ovariecancer hos kvinder, der er i hormonsubstitutionsbehandling, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43, 95 %-KI 1,31-1,56). For kvinder i alderen 50-54 år, som har taget HRT i 5 år, svarer det til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 2.000 brugere. Blandt kvinder i alderen 50-54 år, som ikke tager HRT, diagnosticeres ovariecancer hos ca. 2 ud af 2.000 kvinder i løbet af en periode på 5 år.

I Million Women-studiet resulterede 5 års tibolon-behandling i 1 yderligere tilfælde pr. 2.500 brugere (se pkt. 4.4).

* 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

* 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.
* Galdeblæresygdom.
* Hud og subkutane væv: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum og vaskulær purpura.
* Mulig demens 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 til:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://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: G 03 CX 01.

Efter oral indtagelse metaboliseres tibolon hurtigt til tre stoffer, som alle medvirker til Tibolon ”Aristo”s 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. På grund af tibolon og dets metabolitters kombinerede aktivitet, virker tibolon vævsspecifikt som beskrevet nedenfor.

Tibolon ”Aristo” 2,5 mg tabletter kompenserer for den nedsatte østrogenproduktion hos postmenopausale kvinder og afhjælper menopausale symptomer. Tibolon ”Aristo” 2,5 mg tabletter modvirker knogletab efter menopause eller ovariektomi.

Information fra kliniske studier af Tibolon ”Aristo” 2,5 mg tabletter:

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 ”Aristo” (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 ”Aristo” (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 %.

Effekterne af tibolon på knogler formidles via østrogenreceptoren.
To pilotstudier og 11 understøttende studier, der omfattede i alt 1892 postmenopausale kvinder, viste, at behandling med tibolon i 6 måneder til 8 år øger knoglemineraltætheden i rygsøjlen og hoften og fremkalder ændringer relateret til knoglebiokemiske parametre. Under behandling med tibolon reduceres resorptionen af ​​knoglemasse mere end knogledannelse. Derfor er effekten af tibolon i forebyggelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder sammenlignelig med de konventionelle HRT og SERM.

* Effekter på brystet:
*In vitro* data indikerer, at tibolon hæmmer sulfataseenzymet og derfor reducerer koncentrationerne af aktivt østrogen i brystvæv. Dette kan forklare, hvorfor incidensen af ​​brystsmerter i kliniske forsøg hos kvinder behandlet med tibolon sammenlignet med konventionel HRT er signifikant lavere, og mammografisk tæthed ikke øges hos kvinder sammenlignet med placebo.
* Vaginal atrofi:
På grund af deres specifikke østrogene virkning på vagina udviser tibolon en gunstig virkning på bivirkninger relateret til vaginal atrofi, herunder tørhed og vaginal dyspareuni. Den kliniske effekt svarer til konventionelle HRT, mens SERM ikke udøver nogen gavnlig virkning på vaginalatrofi.
* Andre gunstige virkninger:
Der er tegn på, at tibolon har gunstig virkning på humør og libido. Tibolon er effektiv til at reducere vasomotoriske symptomer og knogletab hos patienter, der behandles med GnRH-analoger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter oral indtagelse sker der en hurtig og omfattende absorption af tibolon. På grund af den hurtige metabolisering er tibolons plasmaniveauer meget lave. Plasmaniveauet af Δ4- isomeren af tibolon er ligeledes meget lav. Derfor er der nogle af de farmakokinetiske parametre, der ikke kan fastsættes. Peak plasma niveauerne af 3α-OH og af 3β-OH metabolitterne er højere, men akkumulering forekommer ikke.

**Tabel 4. Farmakokinetiske parametre af tibolon 2,5 mg tabletter (2,5 mg)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Tibolon | 3α-OH-metabolit  | 3β-OH-metabolit | Δ4-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

Udskillelse af tibolon sker hovedsageligt i form af konjugerede (oftest sulfaterede) metabolitter. En mindre del udskilles via urinen, men hovedparten udskilles via afføringen.

Indtagelse af føde har ingen signifikant effekt på absorptionen.

De farmakokinetiske parametre for tibolon og dets metabolitter er ikke afhængige af nyrefunktionen.

**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

Ascorbylpalmitat

Lactosemonohydrat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Kalenderblister af PVC/PVdC/al.

Pakningsstørrelser: 1x28 og 3x28 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**

 Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Strasse 8-10

13435 Berlin

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 51646

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 23. april 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 4. januar 2023