

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tibelia 2,5 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,5 mg tibolon.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 43,2 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit till benvit rund tablett med en diameter på 6 mm med fasade kanter utan märkning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av östrogenbristsymtom hos kvinnor mer än ett år efter menopaus.
- Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida frakturer, om de inte tål, eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (se även avsnitt 5.1)

För alla kvinnor bör beslutet att behandla med Tibelia baseras på en bedömning av den individuella kvinnans riskfaktorer och särskilt för kvinnor över 60 års ålder bör bedömningen även inkludera risken för stroke (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Doseringen är en tablett dagligen. Tabletterna ska sväljas med vatten eller annan dryck, helst vid samma tid varje dag.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Ett separat gestagen ska inte läggas till behandling med Tibelia.

Att börja med Tibelia

Kvinnor som passerat det naturliga klimakteriet bör vänta med behandling med Tibelia minst 12 månader efter sista naturliga menstruationsblödningen. Kvinnor som har genomgått kirurgisk menopaus kan

påbörja behandling med Tibelia omedelbart. Kvinnor som behandlas med gonadotropinfrisättande hormonanaloger (GnRH), exempelvis för endometrios, kan påbörja behandling med Tibelia omedelbart.

Vid oregelbunden eller oväntad vaginal blödning, såväl med som utan hormonell substitutionsbehandling (HRT), bör utredning ske för att utesluta maligniteter innan behandling med Tibelia påbörjas (se avsnitt 4.3).

Byte från sekventiell eller kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling

Om byte sker från sekventiell HRT ska behandling med Tibelia påbörjas dagen efter att den föregående behandlingscykeln har avslutats. Vid byte från kontinuerlig HRT kan behandling med Tibelia påbörjas när som helst.

Glömd dos

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

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Tibelia för en pediatrik population.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig vid behandling av äldre patienter. Begränsad erfarenhet föreligger vid behandling av kvinnor över 65 år.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet och amning;
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer. Tibelia ökade risken för återfall i bröstcancer i en placebokontrollerad prövning;
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer);
- Odiagnostiserad genital blödning;
- Obehandlad endometriehyperplasi;
- Tidigare eller pågående venös tromboemboli (djup ventrombos, lungemboli);
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. protein C, protein S, eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4);
- Arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt, stroke eller TIA-attack) i anamnesen;
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats;
- Porfyri.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingen av postmenopausala symtom med Tibelia, ska endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet göras minst en gång per år och behandling med Tibelia 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 hos båda cancerformerna och stroke ska beaktas vad gäller svar på behandlingen, sjukdomsutveckling och mortalitet måste beaktas.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT eller tibolon i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT eller tibolonbehandling inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och 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/barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan).

Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas noga. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Tibelia:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi och carcinom

Tillgängliga data från randomiserade kontrollerade prövningar är motstridiga, dock har observationsstudier konsekvent visat att kvinnor som ordinerats Tibelia under normala kliniska

förhållanden har en ökad risk att få diagnosen endometriecancer (se avsnitt 4.8). I dessa studier ökade risken med längre användningstid. Tibolon ökar tjockleken på endometriet, mätt med transvaginalt ultraljud.

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

Bröstcancer

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

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

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

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

Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen (Women's Health Initiative), kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

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

Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT med östrogen eller östrogen-gestagen är associerat med en 1,3 – 3 gånger större risk av utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8). I en epidemiologisk studie där man använde sig av en brittisk databas var risken för VTE vid tibolonbehandling lägre än vid konventionell HRT. Dock var endast en liten del av kvinnorna aktuella användare av tibolon och en liten ökning av risken jämfört med kvinnor som inte använder läkemedlet kan inte uteslutas.
- Patienter med kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT eller tibolon kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditet och postpartum perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den

möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE. Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen eller tibolon 4-6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas screening efter noggrann rådgivning om undersökningens begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras vid screening). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'ökad svårighetsgrad' (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT eller tibolon kontraindicerat.
- Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT eller tibolonbehandling till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.
- Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT. I en epidemiologisk studie där man använde sig av GPRD fann man inga belägg för skydd mot hjärtinfarkt hos postmenopausala kvinnor som fick tibolon.

Ischemisk stroke

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

Andra tillstånd

- Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.
- Tibelia är inte avsett som preventivmedel.
- Behandling med Tibelia leder till en påtaglig dosberoende minskning av HDL-kolesterol (från -16,7 % med dosen 1,25 mg till -21,8 % med dosen 2,5 mg efter två år). Nivån av totala triglycerider och lipoprotein(a) minskade likaså. Minskningen av totalkolesterol och VLDL-C-nivåerna var inte dosberoende. Nivåerna av LDL-C var oförändrade. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.
- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

- Behandling med Tibelia leder till en mycket liten minskning av tyroxinbindande globulin (TBG) och totalt T4. Nivåerna av totalt T3 är opåverkade. Tibelia minskar nivån av SHBG (könshormonbindande globulin), medan nivåerna av CBG (kortikosteroidbindande globulin) och cirkulerande kortisol är oförändrande.
- Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Tibelia kan öka blodets fibrinolytiska aktivitet kan effekten av antikoagulantia öka. Denna effekt har setts med warfarin. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig användning med Tibelia och antikoagulantia, framför allt när man startar och slutar med Tibelia-behandlingen. Vid behov ska warfarindosen justeras.

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

CYP3A4 inducerande föreningar så som barbiturater, karbamazepin, hydantoiner och rifampicin kan förstärka metabolismen av tibolon och därmed påverka dess terapeutiska effekt.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera metabolismen av östrogener och gestagener via CYP3A4. Kliniskt kan en ökad metabolism av östrogener och gestagener leda till sämre effekt och förändrad uterin blödningsprofil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Tibelia är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I djurstudier har minskad fertilitet visats orsakade av Tibelias hormonella egenskaper.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tibelia har inga kända effekter på vakenhet eller koncentration.

4.8. Biverkningar

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

Tabell 1: Biverkningar för Tibelia

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

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

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

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

Risken för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats hos kvinnor som fått kombinerad östrogen-gestagen-behandling i mer än 5 år.
- För kvinnor som tagit enbart östrogen eller tibolon är den ökade risken lägre jämfört med risken hos kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Resultat från den största epidemiologiska studien (MWS) redovisas nedan:

Tabell 2: Million women-studien – Uppskattad adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersintervall (år)	Extra fall per 1 000 kvinnor som aldrig fått HRT, under en 5-årsperiod (*2)	Riskkvot (95% CI) (*3)	Extra fall per 1 000 kvinnor som fått HRT, under en 5-årsperiod (95 % CI)
HRT med enbart östrogen			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinerat östrogen-gestagen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolon			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
*2: Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i utvecklade länder.			
*3: Sammantagen riskkvot. Riskkvoten är inte konstant och ökar med ökad behandlingslängd			

Risk för endometriecancerPostmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometriecancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT eller tibolon.

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

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

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

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

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

Risk för venös tromboembolism

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

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

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

*4: Studie på kvinnor utan uterus

Risk för kranskärslsjukdom

Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerade östrogen-gestagen-HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4). Det finns inget som tyder på att risken för hjärtinfarkt med tibolon skiljer sig från risken med andra HRT.

Risk för ischemisk stroke

- Den relativa risken för ischemisk stroke är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT eller tibolon att öka med åldern (se avsnitt 4.4).
- Behandling med enbart östrogen och kombinerad östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.
- I en 2,9 år lång randomiserad kontrollerad studie beräknades risken för stroke vara 2,2 gånger högre hos kvinnor (genomsnittsålder 68 år) som använde 1,25 mg Tibelia (28/2 249) än hos dem som använde placebo (13/2 257). Majoriteten (80 %) av strokefallen var ischemiska.
- Baslinjerisken för stroke är starkt åldersberoende. Baslinjeincidensen över en 5-årsperiod beräknas till 3 fall per 1 000 kvinnor i åldern 50-59 år respektive 11 fall per 1 000 kvinnor i åldern 60-69 år.
- För kvinnor som använder Tibelia under 5 år förväntas antalet ytterligare fall bli cirka 4 per 1 000 användare i åldern 50-59 år och 13 per 1 000 användare i åldern 60-69 år.

Tabell 4: WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för ischemisk stroke (*5) under 5 års användning

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

*5 ingen skillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Gallblåsesjukdom.
- Sjukdomar i hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum,

- vaskulär purpura.
- Trolig demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga östrogener
ATC-kod: G03CX01

Efter peroral administrering metaboliseras tibolon snabbt till tre substanser som alla bidrar till den farmakodynamiska profilen hos Tibelia 2,5 mg tabletter. Två av dessa metaboliter (3α -OH-tibolon och 3β -OH-tibolon) har östrogena effekter, medan den tredje metaboliten (4Δ -isomer av tibolon) har gestagena och androgena egenskaper.

Tibelia ersätter den minskade östrogenproduktionen hos postmenopausala kvinnor och lindrar menopausala symtom. Tibelia förhindrar minskning av benmassan efter menopaus eller ovariectomi.

Information om Tibelia från kliniska prövningar:

Lindring av östrogenbristsymtom

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

Effekt på endometriet och blödningsmönstret

- Endometriehyperplasi och endometriecancer har rapporterats hos patienter som behandlas med Tibelia (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Amenorré har rapporterats hos 88 % av kvinnorna efter 12 månaders behandling med Tibelia 2,5 mg. Genombrottsblödning och/eller stänkbildning har rapporterats hos 32,6 % av kvinnorna under de första tre behandlingsmånaderna, och hos 11,6 % av kvinnorna efter 11-12 månaders användning.

Osteoporosprofylax:

- Östrogenbrist efter menopaus förknippas med ökad benomsättning och minskad benmassa. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i

ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.

- I LIFT-studien var antalet kvinnor (genomsnittsålder 68 år) med nya ryggkotsfrakturer lägre i gruppen som behandlades med Tibelia än i gruppen som fick placebo under de 3 år som behandling pågick (ITT: oddskvot Tibelia mot placebo 0,57; 95 % CI (0,42; 0,78)).
- Efter 2 års behandling med Tibelia (2,5 mg) hade bentätheten i ländryggraden ökat med $2,6 \pm 3,8$ %. 76 % av kvinnorna behöll eller ökade sin bentäthet i ländryggen under behandlingen. Ytterligare en studie bekräftade dessa resultat.
- Tibelia (2,5 mg) hade också effekt på bentätheten i höften. I en studie var ökningen efter 2 år $0,7 \pm 3,9$ % i lårbenshalsen och $1,7 \pm 3,0$ % i hela höften. 72,5 % av kvinnorna behöll eller ökade sin bentäthet i höften under behandlingen. En andra studie visade en ökning efter 2 år på $1,3 \pm 5,1$ % i lårbenshalsen och $2,9 \pm 3,4$ % i hela höften. 84,7 % av kvinnorna behöll eller ökade sin bentäthet i höften under behandlingen.

Effekter på bröstet

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och metabolism

Efter peroral administrering absorberas tibolon snabbt och i stor omfattning. På grund av snabb metabolism är plasmanivån av tibolon mycket låg. Plasmanivåer av $\Delta 4$ -isomeren av tibolon är också mycket låga. Vissa farmakokinetiska parametrar kunde därför inte fastställas. Maximala plasmanivåer av 3α -OH-metaboliten och 3β -OH-metaboliten är högre men det sker ingen ackumulering.

Tabell 5: Farmakokinetiska parametrar för Tibelia 2,5

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

SD=singeldos, MD=multipla doser

Eliminering

Utsöndring av tibolon sker huvudsakligen i form av konjugerade metaboliter (mestadels sulfat-konjugering). Den huvudsakliga elimineringen sker via feces men en mindre andel utsöndras i urinen.

Födointag har ingen signifikant effekt på absorptionsgraden.

Särskilda patientgrupper

De farmakokinetiska parametrarna för tibolon och dess metaboliter har visats vara oberoende av njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tibelia 2,5 mg tabletter innehåller:

- Laktosmonohydrat
- Mannitol
- Potatisstärkelse
- Magnesiumstearat
- Askorbylpalmitat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning (blister) av transparent PVC/aluminium.
Förpackningsstorlekar: Kartong innehållande 1, 3 eller 6 blister med 28 eller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novalon S.A.
Rue Saint-Georges 5
4000 Liège
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52705

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-03-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-22