

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tibocina 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller: 2,5 mg tibolon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 71,06 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita till vitaktiga, runda och flata tabletter med en diameter på cirka 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av östrogenbristsymtom hos postmenopausala kvinnor mer än ett år efter menopausen.
- Andra linjens behandling för förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel som är godkända för att förebygga osteoporos.

För alla kvinnor bör beslutet att förskriva tibolon baseras på en bedömning av den enskilda patientens totala risk och, särskilt när det gäller kvinnor över 60 år, inbegripa ett övervägande av risken för stroke (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och äldre patienter

Dosen är en tablett dagligen utan avbrott. Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter. 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 ej läggas till behandlingen med tibolon.

Behandlingsstart med Tibocina

För behandling av vasomotoriska symtom och för förebyggande av osteoporos

- Kvinnor som genomgått en naturlig menopaus bör vänta med behandling med Tibocina minst 12 månader efter den sista naturliga menstruationsblödningen.
- Kvinnor som har genomgått kirurgisk menopaus kan påbörja behandling med Tibocina omedelbart.
- Kvinnor som behandlas med gonadotropinfrisättande hormonanaloger (GnRH), t.ex. för endometrios, kan påbörja behandling med Tibocina omedelbart.

Alla oregelbundna/oväntade vaginala blödningar, såväl med som utan substitutionsbehandling (HRT),

och för vilka man inte finner någon uppenbar orsak, ska utredas för att utesluta malignitet innan behandling med Tibocina påbörjas (se avsnitt 4.3).

Övergång från sekventiell eller kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling

Vid övergång från sekventiell hormonell substitutionsbehandling ska behandlingen med Tibocina påbörjas dagen efter att den föregående behandlingscykeln har avslutats. Vid övergång från kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling kan behandlingen 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

Ej relevant.

Administreringsätt

För oral användning.

Tabletterna ska sväljas utan att tuggas. De ska tas tillsammans med vatten eller annan dryck, helst vid samma tid varje dag.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet och amning.
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer. Tibolon 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).
- Känd trombofili (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4).
- Arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt, stroke eller TIA-attack) i anamnesen.
- Akut leversjukdom, eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Postmenopausala symtom ska endast behandlas med tibolon om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet göras minst en gång per år. Behandling med tibolon ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna. Kunskap kring riskerna associerade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk balansen för dessa kvinnor kan vara mer fördelaktig än hos äldre kvinnor.

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. Båda cancerformernas frekvens och egenskaper vad gäller svar på behandlingen, sjukdomsutveckling och mortalitet måste beaktas.

Medicinsk undersökning och uppföljning

- Innan HRT eller tibolonbehandling inleds eller återupptas ska en fullständig personlig anamnes och familjeanamnes tas. Fysisk undersökning (som innefattar gynekologisk undersökning och

undersökning av bröstet) ska göras med utgångspunkt från detta och från kontraindikationer och varningar. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och innehåll anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon ska rapportera till sin läkare eller barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Undersökningar, inklusive lämplig screeningteknik t.ex. mammografi, ska göras i enlighet med gällande rutiner för screening, anpassade efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som måste övervakas

Om patienten har eller tidigare har haft något av nedan angivna tillstånd, och/eller tillståndet har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas noga. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Tibocina, särskilt:

- uterusmyom eller endometrios
- riskfaktorer för tromboemboliska sjukdomar (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikationer
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer och i följande situationer:

- gulsot eller försämrad leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk.

Venös tromboembolism

- Substitutionsbehandling med östrogen eller östrogen-gestagen har samband med 1,3-3 gånger högre risk för venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Sannolikheten för en sådan händelse är större under det första året med HRT (se avsnitt 4.8).
- Patienter med känd trombofili har en ökad risk för VTE. HRT eller tibolon kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat till dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE omfattar användning av östrogener, högre ålder, större kirurgiskt ingrepp, längre tids immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartum-period, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbråck i samband med VTE.
Som hos alla postoperativa patienter måste förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgiskt ingrepp. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas tillfälligt uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor före ingreppet, om möjligt. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE men med en förstagradssläkting som haft trombos i unga år, kan erbjudas screening efter noggrann information om undersökningens begränsningar (endast en del trombofila defekter upptäcks vid screening). Om en trombofil defekt upptäcks som kan kopplas till trombos hos familjemedlemmar eller om defekten är "allvarlig" (dvs. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) är HRT eller tibolon kontraindicerat.
- För kvinnor som redan står på långtidsbehandling med antikoagulantia måste nytta-

- riskförhållandet för HRT och tibolon noga övervägas.
- Om VTE utvecklas efter att behandlingen har påbörjats ska läkemedlet sättas ut. Patienten ska uppmanas att kontakta läkare omedelbart vid symtom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).
- I en epidemiologisk studie där man använde sig av en brittisk databas var risken för VTE vid tibolonbehandling lägre än vid konventionell substitutionsbehandling. 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.

Endometriehyperplasi och cancer

Tillgängliga data från randomiserade kontrollerade prövningar är motstridiga, dock har observationsstudier visat att kvinnor som ordinerats tibolon 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 malignitet.

Bröstcancer

En metaanalys av epidemiologiska studier, däribland MWS-studien (Million Women Study), visade 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

Ovarialcancer

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 avslutad behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen (Women's Health Initiative), kan användningen av kombinerade HRT-preparat kan vara förknippad 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.

Kranskärllsjukdom

Randomiserade kontrollerade prövningar har inte kunnat påvisa någon skyddseffekt mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan kranskärllsjukdom som behandlades med HRT med en kombination av östrogen-gestagen eller enbart östrogen. 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). Den underliggande risken för stroke är starkt åldersberoende och effekten av tibolon ökar därmed med åldern.

Andra tillstånd

- Tibocina är inte avsedda som preventivmedel.
- Behandling med tibolon 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 total kolesterol och VLDL-C-nivåerna var inte dosberoende. Nivåerna av LDL-C var oförändrade. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.
- Östrogener kan orsaka vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion ska observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi ska följas noggrant under östrogen- eller HRT-behandling eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda plasmatriglycerider med pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling vid detta tillstånd.
- Behandling med tibolon leder till en mycket liten minskning av tyroxinbindande globulin (TBG) och totalt T4. Nivåerna av totalt T3 är opåverkade. Tibolon minskar nivån av SHBG (könshormonbindande globulin), medan nivåerna av CBG (kortikosteroidbindande globulin) och cirkulerande kortisol är oförändrade.
- HRT förbättrar inte den kognitiva funktionen. Det finns vissa belägg för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda denna kombinerade HRT eller enbart östrogen efter 65 års ålder.

Tibocina innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom tibolon kan öka blodets fibrinolytiska aktivitet kan effekten av antikoagulantia öka. Denna effekt har setts med warfarin. Detta innebär att kvinnor som samtidigt behandlas med Tibocina och warfarin ska följas noga, framför allt när man startar och slutar med Tibocina-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. Med detta som utgångspunkt kan man förvänta sig interaktioner även med andra CYP3A4-substrat.

Data om metabolismen *in vitro* tyder på att tibolon och dess metaboliter kan hämma CYP2C9, ett P450-enzym. Om tibolon kombineras med andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 måste detta ske med stor försiktighet. Detta gäller särskilt läkemedel med ett snävt terapeutiskt intervall, såsom warfarin, fenytoin och tolbutamid.

Effekten av hämning eller induktion av tibolons metabolism har inte studerats. På grund av substansens komplexa profil med flera metaboliter med olika effekter kan effekten av hämning eller induktion inte förutses. Följande teoretiskt möjliga interaktioner ska dock beaktas:

Enzyminducerande föreningar 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. Kliniskt kan en ökad metabolism av östrogener och gestagener leda till sämre effekt och förändrad uterin blödningsprofil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Tibocina är kontraindicerade under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I djurstudier har tibolon påverkat fertiliteten negativt (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tibocina har inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Tabell 1. Biverkningar av tibolon

MedDRA-organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
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 tibolon 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.

Risk för bröstcancer

- En upp till fördubblad risk för bröstcancer har rapporterats hos kvinnor som tar kombinerad östrogen-gestagen-behandling i mer än 5 år.
- Den ökade risken hos användare av enbart östrogen och tibolon är lägre än hos användare av kombinationer av östrogen och gestagen.
- Hur stor risken är beror på användningstiden (se avsnitt 4.4).
- Resultat från den största epidemiologiska studien (MWS) redovisas.

Tabell 2. Million Women-studien – beräknad utökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersintervall (år)	Ytterligare antal fall per 1 000 kvinnor som aldrig fått HRT, under en 5-årsperiod*	Risikkvot 95 % vid CI [#]	Ytterligare antal 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)
* <i>Tagen från incidenstal i utgångsläget i utvecklade länder</i>			
[#] <i>Total risikkvot. Risikkvoten är inte konstant utan ökar med användningstiden</i>			

Risk för endometrieccancer

Risken för endometrieccancer är cirka 5 per 1 000 kvinnor som har en livmoder och 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 en ökad risk för endometrieccancer (LIFT-studien, genomsnittlig ålder 68 år). I denna studie diagnostiserades inga fall av endometrieccancer i placebogrupper (n=1 773) efter 2,9 år jämfört med 4 fall av endometrieccancer i tibolongruppen (n=1 746). Detta motsvarar en diagnos av ytterligare 0,8 fall av endometrieccancer per 1 000 kvinnor som använde tibolon under ett år i denna studie (se avsnitt 4.4).

Risk för kranskärslssjukdom

Risken för kranskärslssjukdom är något förhöjd hos kvinnor som använder HRT med kombinerat östrogen-gestagen och är över 60 år (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 beror inte på kvinnans ålder eller användningstiden, men då den underliggande risken är starkt åldersberoende ökar risken för ischemisk stroke hos kvinnor som använder HRT eller tibolon med åldern, se avsnitt 4.4.
- 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 tibolon (28/2 249) än hos dem som använde placebo (13/2 257). Majoriteten (80 %) av strokefallen var ischemiska.
- Den underliggande risken för stroke är starkt åldersberoende. Den underliggande incidensen 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 tibolon 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.

Ovarialcancer

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 diagnosticerats 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).

Risken 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 – Ytterligare risk för VTE under 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år	Risikkvot vid 95 % CI	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare
Endast östrogen, peroralt*			
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)

*Studie på kvinnor utan uterus

Tabell 4 WHI-studierna kombinerade – Ytterligare risk för ischemisk stroke under 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under en 5-årsperiod	Risikkvot 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)

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Gallblåsesjukdom.
- Hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura.
- Trolig demens om kontinuerlig HRT inleds vid 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den akuta toxiciteten i djurförsök med tibolon är 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 Tibocina. Två av dessa metaboliter (3α -OH-tibolon och 3β -OH-tibolon) har östrogena effekter, medan den tredje metaboliten (delta4-isomer av tibolon) framförallt har gestagena och androgena egenskaper.

Tibocina ersätter den minskade östrogenproduktionen hos postmenopausala kvinnor och lindrar menopausala symtom. Tibocina förhindrar minskning benmassan efter menopaus eller ovariektomi.

Information om tibolon 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 tibolon (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Amenorré har rapporterats hos 88 % av kvinnorna efter 12 månaders behandling med tibolon 2,5 mg. Genombrottsblödning och/eller stänklödning har rapporterats hos 32,6 % av kvinnorna under de första tre behandlingsmånaderna, och hos 11,6 % av kvinnorna efter 11-12 månaders användning.

Förebyggande av osteoporos

- Östrogenbrist efter menopaus medför ökad benomsättning och minskad benmassa. Skyddet mot dessa effekter tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.
- I LIFT-studien var antalet kvinnor (genomsnittsalder 68 år) med nya ryggkotsfrakturer lägre i gruppen som behandlades med tibolon än i gruppen som fick placebo under de 3 år som behandling pågick (ITT: oddskvot tibolon mot placebo 0,57; 95 % CI (0,42; 0,78)).
- Efter 2 års behandling med tibolon (2,5 mg) hade bentätheten i ländryggraden ökat med 2,6–3,8 %. Hos 76 % av kvinnorna bevarades eller ökades bentätheten i ländryggen under behandlingen. Ytterligare en studie bekräftade dessa resultat.
- Tibolon (2,5 mg) hade också effekt på bentätheten i höften. I en studie var ökningen efter 2 år 0,7–3,9 % i lårbenshalsen och 1,7–3,0 % i hela höften. Hos 72,5 % av kvinnorna bevarades eller ökades bentätheten i höften under behandlingen. En andra studie visade en ökning efter 2 år på 1,3–5,1 % i lårbenshalsen och 2,9–3,4 % i hela höften. Hos 84,7 % av kvinnorna bevarades eller ökade bentätheten i höften under behandlingen.

Effekter på bröstet

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tibolon absorberas i stor omfattning inom 1-4 timmar efter peroral administrering. Samtidigt födointag reducerar $C_{\max}$ och fördröjer $T_{\max}$ men påverkar inte AUC för de östrogena metaboliterna.

Distribution

Tibolons proteinbindningsgrad är cirka 96 %. Proteinbindningsgraden för de tre aktiva metaboliterna har inte studerats.

Metabolism

Tibolon metaboliseras till tre aktiva metaboliter, en med gestagen/androgen effekt (delta4-metabolit) och två med östrogena effekter (3α -OH- och 3β -OH metaboliter). Den farmakokinetiska dokumentationen baseras främst på de östrogena metaboliterna vid de högsta plasmanivåerna. Information om det metaboliserande enzymet saknas.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras i gallan och elimineras via feces. En liten andel utsöndras i urinen.

Tabell 6. Farmakokinetiska parametrar för tibolon (2,5 mg)

	Tibolon		3α -OH-metabolit		3α -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

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

Potatisstärkelse
Magnesiumstearat (vegatabiliskt)
Askorbylpalmitat
Laktosmonohydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderblister av PVC/PVDC/Al i förpackningar om 1 x 28 eller 3 x 28 tabletter.
Blister av PVC/PVDC/Al i förpackningar om 1 x 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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48539

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-12-19
Datum för förnyat godkännande: 2018-09-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-14