

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tibolon Aristo 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2,5 mg tibolon.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat.

Varje tablett innehåller cirka 75 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av östrogenbristsymtom hos kvinnor mer än ett år efter menopausen.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen är en tablett dagligen.

Administreringsätt

Tabletterna bör sväljas med lite vatten eller annan dryck, helst samma tid varje dag.

Äldre

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 inte läggas till behandlingen med tibolon.

Behandlingsstart med Tibolon Aristo

Kvinnor som genomgått en naturlig menopaus bör vänta med behandling med Tibolon Aristo minst 12 månader efter den sista naturliga menstruationsblödningen.

Kvinnor som har genomgått kirurgisk menopaus kan påbörja behandling med Tibolon Aristo omedelbart.

Alla oregelbundna/oväntade vaginala blödningar, såväl med som utan hormonell substitutionsbehandling (HRT), och för vilka man inte finner någon uppenbar orsak, ska utredas för att utesluta malignitet innan behandling med Tibolon Aristo påbörjas (se avsnitt 4.3).

Byte från sekventiell eller kontinuerlig kombinerad HRT

Vid byte från sekventiell HRT ska behandlingen med Tibolon Aristo påbörjas dagen efter att den föregående behandlingscykeln har avslutats. Vid byte från kontinuerlig kombinerad HRT 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.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska behandling med tibolon endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och behandling med tibolon 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 för båda cancerformerna samt stroke 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 och 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 (se avsnittet ”Bröstcancer” nedan). Kontroller, 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 noga övervakas. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Tibolon Aristo, särskilt:

- 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 samt i följande situationer:

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

Endometriehyperplasi och cancer

- Tillgängliga data från randomiserade kontrollerade prövningar är motstridiga, dock har observationsstudier konsekvent 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 ökad användningstid. Tibolon ökar tjockleken på endometriet, uppmätt 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 Million Women Study (MWS-studien), visar att det finns en signifikant ökad risk för bröstcancer i samband med användning av dosen 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 ytterligare 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.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys finns det en lätt förhöjd risk hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, som 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 användningen av kombinerade HRT-preparat vara förknippad med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

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

Risk för 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, baserad på en databas från Storbritannien, var risken för VTE lägre för tibolon än för konventionella HRT. Dock använde bara en liten andel av kvinnorna tibolon och en liten ökning av risken, jämfört med icke-användare, kan inte uteslutas.
- Patienter med kända trombofili 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 kg/m²), 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 utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'ökad svårighetsgrad' (t.ex. defekter för 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 tibolon 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).

Risk för kranskärslssjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslssjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT. I en epidemiologisk studie, baserad på GPRD-data, fanns inga bevis för att postmenopausala kvinnor som fått tibolon skulle vara skyddade mot hjärtinfarkt.

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

- Tibolon Aristo är inte avsedd som preventivmedel.
- Behandling med Tibolon Aristo 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-kolesterolnivåerna var inte dosberoende. Nivåerna av LDL-kolesterol 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 östrogensättning eller 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 Tibolon Aristo leder till en mycket liten minskning av tyroideabindande globulin (TBG) och totalt T4. Nivåerna av totalt T3 är opåverkade. Tibolon Aristo minskar nivån av SHBG (könshormonbindande globulin), medan nivåerna av CBG (kortikoidbindande globulin) och cirkulerande kortisol är oförändrade.
- 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.

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 visats för warfarin. Kvinnor som samtidigt behandlas med Tibolon Aristo och antikoagulantia bör därför följas noggrant, särskilt i början och slutet av behandlingen med Tibolon Aristo. 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 påverkar farmakokinetiken hos cytokrom P450 3A4-substratet midazolam. Med detta som utgångspunkt kan man förvänta sig läkemedelsinteraktioner även med andra CYP3A4-substrat.

Ämnen som inducerar CYP3A4 som barbiturater, karbamazepin, hydantoiner och rifampicin kan förstärka metabolismen av tibolon och därmed påverka dess terapeutiska effekt.

(Traditionella) växtbaserade läkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera metabolismen av östrogener och gestagener.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tibolon Aristo är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Om graviditet inträffar under behandling med Tibolon Aristo ska behandlingen avbrytas omgående. Det saknas kliniska data för graviditetsexposition med Tibolon Aristo. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Tibolon var teratogent hos kanin (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Amning

Tibolon Aristo är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tibolon Aristo har inga eller försumbar effekt 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 Aristo

Organsystem	Vanliga (>1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (>1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (>1/10 000 till <1/1 000)
Metabolism och nutrition		Ödem**	
Magtarmkanalen	Smärtor i nedre delen av buken	Buksmärtor**	
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	Obehag från bröstet Svampinfektion Vaginal svampinfektion 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. 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 dubblad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- För kvinnor som tagit *enbart östrogen* eller tibolon är den ökade risken lägre än risken hos kvinnor som fått kombinerad behandling med *östrogen och gestagen*.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Resultaten från den största epidemiologiska studien (MWS) redovisas.

Tabell 2 Million Women Study (MWS) – Uppskattad adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Extra fall* per 1 000 under en 5-årsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT	Relativ risk #	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt 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)
*Tagit från baslinje för incidensen i utvecklade länder. # Denna beräkning av relativ risk avser 5 års behandling och ökar med ökande användningstid.			

Risken för endometriecancer

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

Den randomiserade placebokontrollerade studien som inkluderade kvinnor som inte screenats för avvikelser i endometriet före behandling, och därför avspeglar klinisk praxis, visar den högsta risken för endometriecancer (LIFT-studien, medelålder på 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 tibolongruppen (n=1 746). Detta motsvarar en diagnos av ytterligare 0,8 fall av endometriecancer per 1 000 kvinnor som använde tibolon under ett år i denna studie (se avsnitt 4.4).

Äggstockscancer

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

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för äggstockscancer hos kvinnor som i nuläget använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43, 95-procentigt KI 1,31–1,56). Vad gäller kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. Diagnosen äggstockscancer kommer att ställas på omkring 2 kvinnor av 2 000 i åldern 50 till 54 som inte tar HRT under en 5-årsperiod.

I studien av en miljon kvinnor ledde 5 års intag av tibolone till 1 extra fall per 2 500 användare (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

- Den relativa risken 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.
- 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.

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Användning i lång tid av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för äggstockscancer. I studien "Million Women Study" ledde 5 års intag av tibolon till 1 extra fall per 2 500 användare. Detta studie visade att den relativa risken för äggstockscancer vid användning av tibolon liknade risken vid användning av andra typer av HRT-preparat.

- HRT är associerat med en 1,3 – 3 gånger större relativ risk för att utveckla 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 4.4). Resultaten från WHI-studierna redovisas nedan.

Tabell 3 WHI-studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk 95 % CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Studie på kvinnor utan livmoder

- Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen-HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4). Det finns inget som tyder på att risken för hjärtinfarkt med tibolon är annorlunda än risken med andra HRT.
- Gallblåsesjukdom.
- Hud och subkutana sjukdomar: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura.
- Sannolik 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 (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: Könshormoner och modulatorer av könsorgan, estrogener, övriga östrogener, ATC-kod: G03CX01

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Efter peroral administrering metaboliseras tibolon snabbt till tre substanser som alla bidrar till den farmakodynamiska profilen hos Tibolon Aristo. Två av dessa metaboliter (3 α -OH-tibolon och 3 β -OH-tibolon) har östrogenliknande effekter, medan den tredje metaboliten (Δ 4-isomer av tibolon) har gestagen- och androgenliknande egenskaper.

Tibolon Aristo ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom.

Information från kliniska prövningar

- Lindring av symtom på östrogenbrist
 - Lindring av menopausala symtom uppnås vanligtvis under de första behandlingsveckorna.
- Effekter på endometriet och blödningsmönster
 - Endometriehyperplasi och endometrie-cancer 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 stänksblödning har rapporterats hos 32,6 % av kvinnorna under de första tre behandlingsmånaderna, och hos 11,6 % av kvinnorna efter 11–12 månaders användning.
- Effekter på bröstet
 - Kliniska studier visar inte någon ökad mammografisk täthet hos kvinnor som behandlats med Tibolon Aristo jämfört med placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tibolon absorberas snabbt och i stor omfattning efter peroral administrering. Samtidigt födointag har ingen signifikant effekt på absorptionsgraden.

Metabolism

På grund av snabb metabolism är plasmanivåerna av tibolon mycket låga. Plasmanivåerna av $\Delta 4$ -isomeren är också mycket låga. Därför kunde några av de farmakokinetiska parametrarna inte bestämmas. De högsta plasmanivåerna av 3α -OH- och 3β -OH metaboliterna är högre, men ackumulering uppträder inte.

Farmakokinetiska parametrar för Tibolon Aristo (2,5 mg)

	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

Tibolon utsöndras huvudsakligen i form av konjugerade (mest sulfaterade) metaboliter. En andel utsöndras i urinen, men det mesta elimineras via feces.

Ingen korrelation mellan njurfunktionen och de farmakokinetiska parametrarna för tibolon och dess metaboliter har observerats.

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 (vegetabiliskt)
Askorbylpalmitat
Laktosmonohydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Al-kalenderblistor i kalenderförpackningar om 1x28, 1x30 och 3x28 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56730

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-03-27

Datum för förnyat godkännande: 2023-03-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-27