

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tibolon Aristo 2,5 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg tibolonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.

Yksi tabletti sisältää noin 75 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, litteä, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on noin 6 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden hoito postmenopausaalisilla naisilla, joiden menopaussista on kulunut vähintään vuosi.

Päätöksen tibolonin käytöstä tulee perustua kaikkien naisten kohdalla arvioon heidän yksilöllistä riskitekijöistään ja erityisesti yli 60-vuotiaiden kohdalla pitää ottaa huomioon aivohalvausriski (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annostus on yksi tabletti vuorokaudessa.

##### Antotapa

Tabletit niellään veden tai muun nesteen kera, mieluiten aina samaan aikaan päivästä.

##### Iäkkäät

Annostus on sama myös iäkkäille potilaille.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja jatkohoidossa tulisi käyttää matalinta tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Tibolon Aristo -hoidon aikana ei pidä antaa lisäksi erillistä progestiinihoitoa.

##### Tibolon Aristo -hoidon aloittaminen

Luonnollisen menopaussin jälkeen Tibolon Aristo -hoito tulee aloittaa vasta, kun vuodot ovat olleet poissa vähintään 12 kuukautta. Kirurgisen menopaussin jälkeen Tibolon Aristo -hoito voidaan aloittaa välittömästi.

Mikä tahansa epäsäännöllinen/odottamaton emätinverenvuoto, joko hormonikorvaushoidon aikainen tai ei, pitää tutkia pahalaatuisen muutoksen poissulkemiseksi ennen Tibolon Aristo -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

### Siirtyminen jaksoittaisesta tai jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoidosta

Siirryttäessä jaksoittaisesta hormonikorvaushoidosta Tibolon Aristo -hoito tulee aloittaa seuraavana päivänä edellisen hoitojakson loputtua. Jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoidosta siirryttäessä hoito voidaan aloittaa milloin tahansa.

### Unohtuneet tabletit

Unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa. Jos tabletinotto on myöhässä yli 12 tuntia, unohtunut tabletti jätetään ottamatta ja seuraava tabletti otetaan normaaliin aikaan. Tablettien unohtaminen voi lisätä läpäisy- tai tiputteluvuodon mahdollisuutta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Raskaus ja imetys
- Todettu tai sairastettu rintasyöpä tai sen epäily. Lumekontrolloidussa tutkimuksessa tibolonin käyttö suurensi rintasyövän uusiutumisriskiä.
- Todettu estrogeenista riippuva syöpä tai sen epäily (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- Diagnoisoimaton emätinverenvuoto
- Hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia
- Aktiivinen tai aiempi laskimotromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Tiedossa olevat trombofiliset häiriöt (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai viimeaikainen valtimotromboembolinen sairaus (esim. rasisurintakipu, sydäninfarkti, aivohalvaus tai TIA)
- Akuutti tai aiempi maksasairaus, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet
- Porfyria
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tibolonin käyttö tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hoidon riskit ja hyödyt tulee punnita vähintään vuosittain ja hoitoa tulee jatkaa ainoastaan niin kauan kuin hyödyt ylittävät riskit. Kunkin naisen kohdalla tulee tehdä huolellinen aivohalvauksen ja rintasyövän riskien arviointi sekä niille naisille, joilla on kohtu tallella, endometriumisyövän riskin arviointi (ks. tiedot alla ja kohta 4.8) ottaen huomioon naisen henkilökohtaiset riskitekijät ja pitäen mielessä kummankin syövän ja aivohalvauksen osalta esiintymistiheydet ja ominaisuudet näiden hoitovasteen, sairastuvuuden ja kuolleisuuden kannalta.

Näyttö ennen aikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon tai tiboloniin liittyvistä riskeistä on vähäistä. Nuoremmilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, joten hyöty-riskisuhde saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

### Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon tai tibolonin määräämistä tulee ottaa täydellinen henkilökohtainen ja sukuanamneesi sekä suorittaa lääkärintarkastus (myös gynekologinen ja rintojen tutkimus) pitäen mielessä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana lääkärintarkastus tulee uusia yksilöllisesti sovitun aikataulun mukaisesti. Naisille pitää neuvoa minkälaisista rintojen oireista tulee kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. alla 'Rintasyöpä'). Tutkimukset, mukaan lukien mammografia, pitää tehdä voimassaolevan seulontaohjelman mukaisesti, sovittaen yksilöllisesti.

### Erityistä huomiota vaativat tilat

Jos potilaalla esiintyy tai on esiintynyt jokin seuraavista tiloista ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aikaisemman hormonihoidon aikana, potilaan tilaa tulee seurata tarkasti. On huomattava että erityisesti seuraavat tilat voivat ilmaantua uudelleen tai vaikeutua Tibolon Aristo -hoidon aikana:

- Kohdun lihaskasvain (leiomyooma) tai endometrioosi
- Tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- Estrogeenista riippuvan syövän riskitekijät, esim. ensimmäisen asteen sukulaisen rintasyöpä

- Hypertensio
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes, johon voi liittyä verisuonikomplikaatioita
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (voimakas) päänsärky
- Systeeminen lupus erythematosus
- Aiempi kohdun limakalvon hyperplasia (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi.

#### Sytä lopettaa hoito välittömästi

Hoito tulee lopettaa, jos hoidolle on vasta-aiheita tai seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- Merkittävä verenpaineen kohoaminen
- Migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen.

#### Kohdun limakalvon hyperplasia ja karsinooma

Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista saatavilla oleva tieto on ristiriitaista, mutta väestötutkimuksissa tibolonia normaalin kliinisen tavan mukaan käyttävillä naisilla on ollut johdonmukaisesti lisääntynyt kohdun limakalvon syövän riski (ks. myös kohta 4.8). Näissä tutkimuksissa riski lisääntyi, kun käyttöaika pidentyi. Tiboloni lisää endometriumin paksuutta mitattuna ultraäänellä emättimen kautta.

Läpäisy- tai tiputteluvuotoa voi esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana (ks. kohta 5.1). Naisia on neuvottava ilmoittamaan jos läpäisy- ja tiputteluvuotoa yhä esiintyy 6 kuukauden käytön jälkeen, se alkaa myöhemmin tämän ajan jälkeen tai se jatkuu hoidon loputtua. Vuodon syy on selvitettävä gynekologisella tutkimuksella, johon voi sisältyä endometriumnäyte pahanlaatuisen muutoksen poissulkemiseksi.

#### Rintasyöpä

Epidemiologisten tutkimusten, joihin kuului myös Million Women Study (MWS)-tutkimus, meta-analyysi osoitti, että rintasyöpäriski oli lisääntynyt merkittävästi, kun käytettiin 2,5 mg:n annosta. Riski ilmaantui kolmen vuoden käytön aikana ja lisääntyi kun käyttöaika pidentyi (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen suurentunut riski pienenee ajan myötä. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta.

Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Tibolonin osalta ei ole saatavilla tietoa siitä, kauanko riski kestää hoidon lopettamisen jälkeen, mutta samankaltaista mallia ei voida sulkea pois.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää mammografiakuvien tiheyttä, mikä voi haitata rintasyövän toteamista radiologisesti.

#### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajasta meta-analyysistä saatu epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön aikana ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI (Women's Health Initiative) -tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8). MWS-tutkimuksessa osoitettiin, että tibolonia käytettäessä munasarjasyövän suhteellinen riski oli yhtä suuri kuin muissa hormonikorvaushoidoissa.

#### Laskimotromboembolia

Estrogeenia tai estrogeenia ja progestiinia sisältäviin hormonikorvaushoitoihin liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian (VTE) riski eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian riski. VTE:n ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen vuoden aikana hormonikorvaushoidon aloittamisesta kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8). Epidemiologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin UK:n tietokantaa, laskimotromboemboolian riski käytettäessä tibolonia oli pienempi kuin käytettäessä tavanomaista

hormonikorvaushoitoa, mutta vain pieni osa naisista oli tibolonin nykykäyttäjiä, eikä hieman suurentunutta riskiä verrattuna ei-käyttäjiin voida sulkea pois.

Potilailla, joilla on ollut jokin trombofiilinen sairaus, on suurentunut laskimotromboemبولian riski. Hormonikorvaushoito tai tiboloni saattaa suurentaa tätä riskiä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on näillä potilailla vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboemبولian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen immobilisaatio, ylipaino (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), raskaus/synnytyksen jälkeinen tila, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen yhteydestä laskimotromboemبولiaan ei ole yksimielisyyttä. Kuten kaikilla postoperatiivisilla potilailla, laskimotromboemبولian estotoimenpiteitä on harkittava leikkauksen jälkeen. Jos elektivisen leikkauksen jälkeen on odotettavissa pitkäaikainen immobilisaatio, hormonikorvaushoidon tilapäinen lopettaminen 4–6 viikkoa ennen leikkausta on suositeltavaa. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.

Naisille, joilla ei ole anamneesissa laskimotromboemبولiaa, mutta joiden lähesukalaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun niiden rajoituksia on pohdittu huolellisesti (seulonnassa havaitaan vain osa trombofiilisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoito tai tiboloni on vasta-aiheista, jos potilaalla havaitaan trombofiilinen häiriö, johon liittyy suvuittaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini Sn tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).

Hormonikorvaushoidon tai tibolonin riski-hyötysuhde tulee harkita huolellisesti sellaisilla potilailla, jotka jo saavat antikoagulanttihoitoa.

Jos laskimotromboemبولia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääke tulisi lopettaa. Potilasta tulisi neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos hänelle ilmaantuu tromboemبولiaan viittaavia oireita (esim. kivulias jalan turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

### Sepelvaltimotauti

Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten perusteella ei ole näyttöä suojasta sydäninfarktia vastaan sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenikorvaushoitoa. Epidemiologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin GPRD-tietokantaa, ei pystytty osoittamaan, että vaihdevuosien jälkeisellä tibolonin käytöllä olisi sydäninfarktilla suojaavaa vaikutusta.

### Iskeeminen aivohalvaus

Tiboloni lisää iskeemisen aivohalvauksen riskiä ensimmäisestä hoitovuodesta lähtien (ks. kohta 4.8).

Aivohalvauksen perusriski on vahvasti ikäriippuvainen ja niin myös tibolonin vaikutus on voimakkaampi korkeammalla iällä.

### Muut tilat

- Tibolon Aristo -valmistetta ei ole tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.
- Tibolon Aristo -hoito aiheuttaa selvän annosriippuvasen HDL-kolesterolin laskun (kahden vuoden jälkeen -16,7 %:sta 1,25 mg:n annoksella -21,8 %:iin 2,5 mg:n annoksella). Kokonastriglyseridi- ja lipoproteiini (a) -tasot alenivat myös. Kokonais- ja VLDL-kolesterolitasojen lasku ei ollut annosriippuvainen. LDL-kolesterolitasot pysyivät muuttumattomina. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.
- Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden tilaa tulee seurata huolellisesti.
- Naisia, joilla on hypertriglyseridemia, tulee seurata huolellisesti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska estrogeenihoidon aikana on raportoitu harvoin mutta huomattavaa plasman triglyseridinousua, joka on johtanut haimatulehdukseen.
- Tibolon Aristo -hoito alentaa erittäin vähän tyroksiiniä sitovaa globuliinia (TBG) ja kokonais-T4-tasoa. Kokonais-T3-tasot pysyvät muuttumattomina. Tibolon Aristo laskee sukupuolisteroideja sitovan globuliinin (SHBG) määrää, kun taas kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) ja kiertävän kortisolien määrä ei muutu.
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkin verran näyttöä on saatu mahdollisen dementian riskin suurenemisesta naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmähormonikorvaushoidon tai pelkkää estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon yli 65-vuotiaana.
- Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska tiboloni voi lisätä veren fibrinolyttistä aktiivisuutta, antikoagulanttien vaikutus saattaa voimistua. Tämä vaikutus on osoitettu varfariinia käytettäessä. Tibolon Aristo -valmistetta ja antikoagulantteja käytettäessä samanaikaisesti pitää potilaita seurata tarkasti etenkin Tibolon Aristo -hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Varfariinin annosta on sovitettava tarvittaessa.

Tibolonin farmakokineettisistä interaktioista on rajoitetusti tietoa. *In vivo* -tutkimus osoitti, että tiboloni vaikuttaa kohtalaisesti samanaikaisesti käytetyn sytokromi P450 3A4 -substraatin, midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Tämän perusteella yhteisvaikutukset toisten CYP3A4-substraattien kanssa ovat mahdollisia.

CYP3A4-entsyymejä indusoivat aineet, kuten barbituraatit, karbamatsepiini, hydantoinit ja rifampisiini, voivat lisätä tibolonin metaboliaa ja täten vaikuttaa sen tehoon.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet voivat CYP3A4-entsyymin välityksellä lisätä estrogeenien ja progestiinien metaboliaa. Kliinisesti estrogeenien ja progestiinien lisääntynyt metabolia saattaa johtaa alentuneeseen tehoon ja kohdun vuotoprofiilin muutoksiin.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imeytys

##### Raskaus

Tibolon Aristo on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos raskaus alkaa Tibolon Aristo -hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi. Tibolon Aristo -hoidon käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisellä ei tunneta.

##### Imetyks

Tibolon Aristo on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tibolon Aristo -valmisteella ei tiedetä olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa kuvataan haittavaikutuksia, jotka todettiin 21 lumekontrolloidussa tutkimuksessa (LIFT-tutkimus mukaan lukien), joissa 4079 naista käytti tibolonia (1,25 tai 2,5 mg) ja 3476 naista sai lumelääkettä. Tutkimusten kestot vaihtelivat kahdesta kuukaudesta 4,5 vuoteen. Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin tibolonihoidon kuin lumelääkehoidon aikana.

**Taulukko 1 Haittavaikutukset**

Elinjärjestelmä	Yleinen (>1/100, <1/10)	Melko harvinainen (>1/1000, <1/100)	Harvinainen (>1/10 000, <1/1000)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Turvotus**	
Ruuansulatuselimistö	Alavatsakipu	Vatsakipu**	
Iho ja ihonalainen kudokset	Epänormaali karvankasvu	Akne	Kutina**
Sukupuolielimet ja rinnat	Valkovuoto Kohdun limakalvon liikakasvu Postmenopausaalinen	Rintojen epämukavuus Sieni-infektio Emättimen	

	emätinverenvuoto Rintojen arkuus Sukupuolielinten kutina Emättimen hiivasienitulehdus Emätinverenvuoto Lantionalueen kipu Kohdunkaulan dysplasia Erite sukuelimistä Vulvovaginiitti	sienitulehdus Nännikipu	
Tutkimukset	Painon nousu Poikkeava Papa-kokeen tulos*		

\* Valtaosa koostui hyvänlaatuisista muutoksista. Kohdunkaulan patologiset muutokset (kohdunkaulan karsinoma) eivät olleet lisääntyneet Tibolon Aristo -hoidolla lumelääkkeeseen verrattuna.

\*\* Nämä haittavaikutukset havaittiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyys on arvioitu relevanttien kliinisten tutkimusten perusteella.

Markkinoille tulon jälkeen on havaittu eräitä muita haittavaikutuksia, kuten huimausta, ihottumaa, seborrooista ihottumaa, päänsärkyä, migreeniä, näköhäiriöitä (näön sumentuminen mukaan lukien), masennusta, tukirankaan kohdistuvia oireita, kuten nivel- ja lihaskipuja, sekä maksan toimintakokeiden muutoksia.

### Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on raportoitu jopa kaksinkertaistuneen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.
- Pelkkää estrogeeni- tai tibolonihoitoa saavilla suurentunut riski on pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla.
- Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).
- Laajimman epidemiologisen tutkimuksen (MWS-tutkimuksen) tulokset esitellään seuraavassa taulukossa.

### **Taulukko 2 MWS-tutkimuksessa (the Million Women Study) arvioitu suurentunut rintasyöpäriski 5 vuoden käytön jälkeen**

Ikä (vuosia)	Lisätapauksia tuhatta ei koskaan HRT- hoitoa -saanutta kohti 5 vuoden ajanjaksona*	.Suhteellinen riski #	.Lisätapauksia tuhatta HRT-hoitoa saanutta kohti 5 vuodessa (95 % CI)
<b>Pelkkä estrogeenihoito</b>			
50–65	9–12	1.2	1–2 (0–3)
<b>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50–65	9–12	1.7	6 (5–7)
<b>Tiboloni</b>			
50–65	9–12	1.3	3 (0–6)
*Suhteessa perustasoon teollisuusmaissa #Kokonaisriskisuhde. Suhteellinen riski ei ole vakio, vaan suurenee käytön pituuden mukaan.			

### Endometriumsyöpäriski

Endometriumsyöpää esiintyy noin viidellä tuhannesta naisesta, joilla on kohtu ja jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa tai tibolonia.

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa naisia ei tutkittu endometriumien poikkeavuuksien suhteen lähtötilanteessa ja mikä näin ollen heijastaa kliinistä käytäntöä, osoitettiin korkein endometriumsyövän riski (LIFT-tutkimus, keski-ikä 68 vuotta). Tässä tutkimuksessa 2,9 vuoden jälkeen ei todettu yhtään endometriumsyöpätapausta lumeryhmässä (n=1773), kun taas tiboloniryhmässä (n=1746) todettiin 4 endometriumsyöpätapausta. Tämä vastaa 0,8 ylimääräistä endometriumsyöpätapausta 1000 naista kohti, jotka käyttivät tibolonia vuoden ajan tässä tutkimuksessa (ks. kohta 4.4).

### Munasarjasyövän riski

Hormonikorvaushoitoon pelkällä estrogeenilla tai estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon on liittetty lievästi suurentunut munasarjasyöpädiagnoosin riski (ks. kohta 4.4). 52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). 50–54-vuotiailla naisilla, jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2000 käyttäjää kohden. 50–54-vuotiailla naisilla, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2000:sta. MWS-tutkimuksessa 5 vuotta kestänyt tibolonihoito aiheutti yhden lisätapauksen 2500a käyttäjää kohti (ks. kohta 4.4).

### Aivoinfarktin riski

Aivoinfarktin suhteellinen riski ei ole iästä eikä hoidon kestosta riippuvainen. Lähtötilanteen riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa tai tibolonia saavilla naisilla suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

2,9 vuotta kestäneessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin olevan 2,2-kertainen aivohalvausriski naisilla (keski-ikä 68 vuotta), jotka käyttivät tibolonia 1,25 mg (28/2249) verrattuna lumeryhmään (13/2257). Suurin osa (80 %) aivohalvauksista oli iskeemisiä.

Aivohalvauksen perusriski on voimakkaasti iästä riippuvainen. Siten perusinsidenssin on arvioitu olevan yli 5 vuoden jaksolla 3 tapausta 1000 naista kohti 50–59 vuoden iässä ja 11 tapausta 1000 naista kohti 60–69 vuoden iässä. Naisilla, jotka käyttävät tibolonia 5 vuoden ajan, ylimääräisten tapausten määrän voidaan odottaa olevan 4 tapausta 1000 käyttäjää kohti 50–59 vuoden iässä ja 13 tapausta 1000 käyttäjää kohti 60–69 vuoden iässä.

### Muita haittavaikutuksia on raportoitu pelkän estrogeenihoidon ja estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:

- Pitkäaikaiseen hormonikorvaushoitoon pelkällä estrogeenilla ja estrogeeni-progestiiniyhdistelmällä liittyy hieman kohonnut munasarjasyövän riski. MWS-tutkimuksessa 5 vuotta kestänyt hormonikorvaushoito aiheutti yhden lisätapauksen 2500a käyttäjää kohti. Tämä tutkimus osoitti, että munasarjasyövän suhteellinen riski tibolonihoitoon kohdalla on samanlainen kuin muilla hormonikorvaushoidoilla.
- Hormonikorvaushoitoihin liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboembolian (VTE) riski eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian riski. VTE:n ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen vuoden aikana hormonikorvaushoidon aloittamisesta kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

**Taulukko 3 WHI-tutkimukset - Laskimotromboembolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

Ikä (vuosia)	Ilmaantuvuus 1000 naista kohti lumelääkeryhmässä 5 vuoden ajanjaksona	Riskisuhde (95 % luottamusväli)	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohti
<b>Pelkkä oraalinen estrogeenihoito*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Oraalinen estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\*Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu

- Sepelvaltimotaudin riski yli 60-vuotiailla estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävillä on lievästi suurentunut (ks. kohta 4.4). Ei ole viitteitä siitä, että sepelvaltimotautiriski olisi erilainen tibolonin kuin muiden hormonikorvaushoitojen käyttäjillä.
- Sappikivitauti
- Ihon ja ihonalaiskudoksen oireet: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Tibolonin akuutti toksisuus eläimillä on hyvin vähäistä. Toksisuusoireita ei siten ole odotettavissa, vaikka kerralla otettaisiin useita tabletteja. Akuutti yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja naisilla emätinverenvuotoa. Spesifistä antidoottia ei tunneta. Tarvittaessa voidaan antaa oireenmukaista hoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, estrogeenit, muut estrogeenit, ATC-koodi: G03CX01

#### Vaikutusmekanismi/farmakodynaamiset vaikutukset

Suun kautta otettaessa tiboloni metaboloituu nopeasti kolmeksi yhdisteeksi, joihin Tibolon Aristo -valmisteen farmakodynaamiset vaikutukset perustuvat. Kaksi metaboliitista (3 $\alpha$ -OH-tiboloni ja 3 $\beta$ -OH-tiboloni) vaikuttavat estrogeenisesti, kun taas kolmannella metaboliitilla (tibolonin  $\Delta$ 4- isomeeri) on progestiinisiä ja androgeenisia vaikutuksia.

Tibolon Aristo korvaa postmenopausaalisen naisen estrogeenin puutetta ja lievittää vaihdevuosisoireita. Tibolon Aristo estää menopaussista tai munasarjojen poistosta aiheutuvaa osteoporoosia.

#### Kliininen tutkimustieto

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievitys
  - Vaihdevuosisoireet lievittyvät yleensä muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana.
- Endometriumvaikutukset ja vuodot
  - Endometriumhyperplasiaa ja endometriumien syöpää on raportoitu tibolonia käyttävillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
  - Amenorreaa on raportoitu 12 kuukauden hoidon jälkeen 88 prosentilla naisista, jotka käyttivät tibolonia 2,5 mg annoksella. Läpivuotoa ja/tai tiputtelua esiintyi 32,6 prosentilla naisista ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana ja 11,6 prosentilla naisista 11–12 hoitokuukauden jälkeen.
- Rintakudosvaikutukset
  - Kliinisissä tutkimuksissa mammografinen tiheys ei ole lisääntynyt tibolonia saaneilla naisilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Suun kautta otettuna tiboloni imeytyy nopeasti ja hyvin.

#### Biotransformaatio

Nopean metabolian vuoksi tibolonin pitoisuus plasmassa on hyvin pieni. Myös tibolonin  $\Delta$ 4-isomeerin pitoisuus plasmassa on hyvin pieni. Sen vuoksi joitakin farmakokineettisiä tunnuslukuja ei ole pystytty



määrittämään. 3 $\alpha$ -OH- ja 3 $\beta$ -OH-metaboliittien huippupitoisuudet plasmassa ovat suuremmat, mutta ne eivät kerry elimistöön.

**Taulukko 4 Tibolon Aristo 2.5 mg tabletin farmakokineettiset parametrit**

	Tiboloni		3 $\alpha$ -OH metaboliitti		3 $\beta$ -OH metaboliitti		$\Delta$ 4-isomeeri	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C <sub>average</sub>				1,88				
T <sub>max</sub> (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
T <sub>1/2</sub> (h)			5,78	7,71	5,87			
C <sub>min</sub> (ng/ml)				0,23				
AUC <sub>0-24</sub> (ng/ml.h)			53,23	44,73	16,23	9,20		

SD = kerta-annos (single dose), MD = toistuva annos (multiple dose)

### Eliminaatio

Tiboloni erittyy pääasiassa konjugoituneina (pääosin sulfatoituneina) metaboliitteina. Osa annoksesta erittyy virtsaan, mutta suurin osa eliminoituu ulosteen mukana.

Ruuan nauttiminen ei vaikuta merkittävästi imeytymiseen.

Tibolonin ja sen metaboliittien farmakokineettisten tunnuslukujen ei ole havaittu riippuvan munuaisten toiminnasta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa tibolonilla oli hedelmällisyyttä vähentäviä ja embryotoksisia vaikutuksia hormonivaikutuksensa vuoksi. Tiboloni ei ollut teratogeeninen hiirillä eikä rotilla. Sillä oli teratogeenista potentiaalia kaniineilla lähes keskenmenon aiheuttavina annoksina (ks. kohta 4.6). Tiboloni ei ole genotoksinen *in vivo* -olosuhteissa. Vaikka karsinogeenista vaikutusta nähtiin tietyissä rotan maksakasvainsolulinjoissa ja hiiren virtsarakon kasvainsolulinjoissa, näiden klininen merkitys on epäselvä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Perunatärkkelys  
Magnesiumstearaatti  
Askorbyylipalmitaatti  
Laktoosimonohydraatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

PVC/PVDC/alumiini-kalenteriläpipainopakkaus.  
Pakkauskoost: 1 x 28, 1 x 30 ja 3 x 28 tablettia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Strasse 8-10  
13435 Berliini  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

35400

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.11.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.09.2020