

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tibolon Orifarm 2,5 mg tabletti

## **2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg tibolonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 87 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3 LÄÄKEMUOTO**

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, litteä, pyöreä tabletti, toisella puolella merkintä "e".

## **4 KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden hoito naisilla, joiden menopaussista on kulunut vähintään vuosi.
- Osteoporoosin ehkäisy postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suuri murtumariski, ja joille muut osteoporoosin estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi (ks. myös kohta 4.4).

Yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on vain vähän kokemuksia. Päätöksen tibolonin käytöstä tulee perustua kaikkien naisten kohdalla arvioon heidän yksilöllisistä riskitekijöistään ja erityisesti yli 60-vuotiaiden kohdalla tulee ottaa huomioon aivohalvausriski (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Oraaliseen käyttöön.

Annostus on yksi tabletti vuorokaudessa yhtäjaksoisesti. Annostus on sama myös iäkkäille potilaille. Tabletit niellään purematta veden tai muun nesteen kera, mieluiten aina samaan aikaan päivästä. Oireet lievittyvät yleensä muutaman viikon sisällä, mutta optimaalinen vaikutus saavutetaan vähintään 3 kuukautta kestäväällä hoidolla.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja jatkohoidossa tulisi käyttää matalinta tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4). Osteoporoosin ehkäisemiseen vaaditaan pitkäaikainen hoito. Suositellulla annoksella Tibolon Orifarm -hoidon kestolle ei ole rajoituksia. Tibolon Orifarm -hoidon aikana ei tule antaa lisäksi erillistä progestageenihoitoa.

Hoidon valinta:

Kun postmenopausaalisen naisen hoitoon valitaan Tibolon Orifarm- tai muu hoito, seuraavat seikat tulee ottaa huomioon: terapeuttinen käyttöaihe, emätinverenvuodon hyväksyminen, mahdolliset mielialaan tai

libidoon liittyvät ongelmat, vaikutukset rintarauhaskudokseen ja hyöty-riski-profiili. Katso myös kohdat 4.4 ja 5.1.

#### *Tibolon Orifarm -hoidon aloittaminen*

- Luonnollisen menopaussin jälkeen Tibolon Orifarm -hoito tulee aloittaa vasta, kun viimeisistä luonnollisista kuukautisista on kulunut vähintään 12 kuukautta. Jos Tibolon Orifarm -hoito aloitetaan aiemmin, epäsäännöllisen emätinverenvuodon tai tiputtelun riski kasvaa.
- Kirurgisesti tai kemiallisesti aiheutetun menopaussin jälkeen Tibolon Orifarm -hoito voidaan aloittaa välittömästi.

Mikä tahansa epäsäännöllinen/odottamaton emätinverenvuoto, joko hormonikorvaushoidon aikainen tai ei, jolle ei ole selvää syytä, pitää tutkia pahalaatuksen muutoksen poissulkemiseksi ennen Tibolon Orifarm -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

#### *Siirtyminen jaksoittaisesta tai jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoidosta*

Siirryttäessä jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta Tibolon Orifarm -hoito tulee aloittaa progestageenivaiheen päätyttyä. Jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoidosta siirryttäessä hoito voidaan aloittaa milloin tahansa.

#### *Unohtunut annos*

Unohtunut annos on otettava heti muistettaessa, ellei se ole myöhässä yli 12 tuntia. Tässä tapauksessa unohtunut annos jätetään ottamatta ja seuraava annos otetaan normaaliin aikaan. Annoksen unohtaminen voi lisätä läpäisy- tai tiputteluvuodon mahdollisuutta.

#### *Pediatriset potilaat*

Ei oleellinen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Todettu, aiempi tai epäilty rintasyöpä – tiboloni lisäsi rintasyövän uusiutumisen riskiä lumekontrolloidussa tutkimuksessa
- Todetut tai epäillyt estrogeenista riippuvaiset pahanlaatuiset kasvaimet (esim. endometriumien syöpä)
- Diagnosoimaton emätinverenvuoto
- Hoitamaton endometriumien hyperplasia
- Aiempi idiopaattinen tai aktiivinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Todettu trombofiilinen tila (esim. proteiinin C, proteiinin S tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Äskettäinen valtimotromboembolinen sairaus (esim. rasisrintakipu, sydäninfarkti, aivohalvaus tai TIA)
- Akuutti tai aiempi maksasairaus, eivätkä maksa-arvot ole normalisoituneet
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria

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

Hormonikorvaushoito tai tiboloni tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hoidon riskit ja hyödyt tulee punnita vähintään vuosittain ja tibolonihoitoa 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, endometriumien syövän 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.

Ennenaikaisen menopaussin hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on niukasti tietoa. Koska absoluuttinen riski on nuoremmilla naisilla pieni, hyöty-riski-suhde saattaa kuitenkin olla heillä suotuisampi kuin iäkkäämmillä naisilla.

#### Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon tai tibolonin aloittamista tai uudelleenaloittamista tulee ottaa täydellinen henkilökohtainen ja sukuanamneesi. Lääkärintarkastuksen (myös gynekologinen ja rintojen tutkimus) tulisi perustua siihen, pitäen mielessä vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Hoidon aikana lääkärintarkastus tulee uusia yksilöllisesti sovitun aikataulun mukaisesti. Naisille tulisi neuvoa, minkälaisista rintojen muutoksista näiden tulisi kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. alla "Rintasyöpä"). Tutkimukset, mammografia mukaan lukien, tulee tehdä voimassaolevan seulontaohjelman mukaisesti, sovittaen yksilöllisesti kunkin potilaan kliinisiin tarpeisiin.

#### Erityistä huomiota vaativat tilat

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

- Kohdun lihaskasvain (leiomyooma) tai endometrioosi
- Aikaisempi tromboembolinen häiriö tai sen riskitekijät (ks. alla)
- Estrogeenista riippuvien kasvainten riskitekijät, esim. ensimmäisen asteen sukulaisen rintasyöpä
- Hypertensio
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes, johon liittyy tai ei liity verisuonikomplikaatioita
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (vaikea) päänsärky
- Systeeminen lupus erythematosus
- Aikaisempi endometriumien hyperplasia (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

#### Syyt lopettaa hoito välittömästi:

Hoito tulee lopettaa, jos hoidolle on vasta-aiheita (ks. kohta 4.3) tai seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus (ikterus) tai maksan toiminnan heikkeneminen
- Merkittävä verenpaineen kohoaminen
- Migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen
- Raskaus

#### Endometriumien hyperplasia ja karsinooma

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

- Lämpäisy- ja/tai tiputteluvuotoa voi esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana (ks. kohta 5.1). Naisia on neuvottava ilmoittamaan mikäli lämpäisy- tai tiputteluvuotoa esiintyy yhä 6 kuukauden käytön jälkeen, se alkaa myöhemmin tämän ajan jälkeen tai se jatkuu hoidon loputtua. Nainen on lähetettävä gynekologiseen tutkimukseen, johon herkästi sisällytetään endometriumnäyte pahanlaatuisen muutoksen poissulkemiseksi.

### Rintasyöpä

Kaiken kaikkiaan on näyttöä siitä, että hormonikorvaushoidon kestosta riippuen rintasyövän riski lisääntyy estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoa ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenia sisältävää hoitoa käyttävillä naisilla.

- 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-progestageeni-yhdistelmähoito, lisää mammografiakuvien tiheyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista todentamista (ks. tibolonin vaikutus kohdasta 5.1).

### Munasarjasyöpä

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

### Laskimotromboembolia

- Hormonikorvaushoitoihin liittyy 1,3–3-kertainen riski saada laskimotromboembolia (VTE) eli syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Laskimotromboemboolian ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen hoitovuoden aikana 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.
- Yleisesti tunnettuja laskimotromboemboolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, suuri trauma, pitkäaikainen immobilisaatio, ylipaino (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboemboliaan ei ole yksimielisyyttä. Kuten kaikkien leikkaukspotilaiden kohdalla, on leikkauksen jälkeisen laskimotromboemboolian ehkäisemiseksi harkittava profylaktisia toimenpiteitä. Jos elektiivistä leikkausta, erityisesti abdominaalileikkausta tai alaraajojen ortopedista

leikkausta, seuraa pitkäaikainen immobilisaatio, hormonikorvaushoidon keskeyttäminen 4–6 viikkoa ennen leikkausta on suositeltavaa. Hoitoa ei pidä jatkaa ennen kuin nainen on täysin jalkeilla.

- Jos naisella ei ole aiemmin ollut laskimotromboemboliaa, mutta hänen ensimmäisen asteen sukulaisellaan on ollut tromboosi nuorena, seulontaa voidaan tarjota, kun ensin on käyty tarkkaan läpi sen rajoitukset (vain osa trombofilisistä häiriöistä löytyy seulonnassa). Jos todetaan trombofilinen häiriö, joka liittyy tromboositaipumukseen suvussa tai jos häiriö on "vakava" (esim. antitrombiinin, proteiinin S tai proteiinin C puutos tai useita häiriöitä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.

Potilailla, jolla on ollut aikaisempi laskimotromboembolia tai tunnettu trombofilia, on kohonnut laskimotromboemboliariski. Hormonikorvaushoito tai tiboloni voi lisätä tätä riskiä. Oma tai suvun vahva tromboemboliatausta tai toistuvat spontaanit keskenmenot tulisi tutkia trombofilian poissulkemiseksi. Tällaisille potilaille hormonikorvaushoito tai tiboloni tulisi katsoa vasta-aiheiseksi, kunnes trombofiliatekijät on tutkittu tai antikoagulanttihoito aloitettu (ks. kohta 4.3). Hormonikorvaushoidon riski-hyöty-suhde tulee arvioida huolellisesti sellaisilla potilailla, jotka jo saavat antikoagulanttihoitoa.

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

#### Sepelvaltimotauti

- Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole osoitettu estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoidon tai pelkkää estrogeeniä sisältävän hormonikorvaushoidon sydäninfarktilta suojaavaa vaikutusta sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla. Epidemiologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin GPRD-tietokantaa, ei pystytty osoittamaan, että vaihdevuosien jälkeisellä tibolonin käytöllä olisi sydäninfarktilta 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

- Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.
- Tibolon Orifarmia ei ole tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.
- Tibolon Orifarm -hoito aiheuttaa selvän annosriippuvaisen HDL-kolesterolin laskun (kahden vuoden jälkeen -16,7 prosentista 1,25 mg:n annoksella -21,8 prosenttiin 2,5 mg:n annoksella). Myös kokonaistriglyseridi- ja lipoproteiini (a) -tasot alenivat. 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 tulisi seurata huolellisesti. Potilaita, joilla on terminaalinen munuaisten vajaatoiminta, tulee seurata tarkasti.

- Naisia, joilla on hypertriglyseridemia, tulisi seurata huolellisesti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska estrogeenihoidon aikana on raportoitu harvoin, mutta huomattavaa plasman triglyseridinousua, joka on johtanut haimatulehdukseen.
- Tibolon Orifarm -hoito alentaa erittäin vähän tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG) ja totaali T4:a. Totaali T3-tasot pysyvät muuttumattomina. Tibolon Orifarm laskee sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) määrää, kun taas kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) ja kiertävän kortisolin määrä ei muutu.
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. On joitakin todisteita siitä, että dementiariski voi olla suurempi niillä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmä- tai estrogeenihoidon yli 65-vuotiaana.

#### **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. Tämän seurauksena Tibolon Orifarmin ja varfariinin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta etenkin Tibolon Orifarm -hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Tarvittaessa varfariiniannosta tulee muuttaa.

Tibolonin farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista on vain vähän tietoa. Yksi in vivo -tutkimus osoitti, että tiboloni vaikuttaa kohtalaisesti samanaikaisesti käytetyn sytokromi P450 3A4 -substraatin, midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Tämän perusteella yhteisvaikutukset myös toisten CYP3A4-substraattien kanssa ovat mahdollisia.

Tibolonin metabolian inhibiatio- tai induktiovaikutuksia ei ole tutkittu. Aineen useita vaikutukseltaan erilaisia metaboliitteja sisältävän monimutkaisen profiilin vuoksi tibolonin metabolian inhibiatio- tai induktiovaikutusta ei voida ennustaa. Seuraavat mahdolliset yhteisvaikutukset tulee kuitenkin ottaa huomioon teoreettiselta pohjalta:

Estrogeenien metabolia saattaa lisääntyä samanaikaisessa käytössä sellaisten aineiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymejä. Tällaisia ovat esimerkiksi antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini, hydantoiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

Vaikka ritonaviiri ja nelfinaviiri ovat tunnettuja vahvoina inhibiittoreina, ne osoittavat indusoivia ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa.

Mäkikuismaa (*Hypericum Perforatum*) sisältävät yrttivalmisteet saattavat indusoida estrogeenien ja progestageenien metaboliaa. Kliinisesti estrogeenien ja progestageenien lisääntynyt metabolia saattaa aiheuttaa tehon heikentymistä ja muutoksia kohtuverenvuodon profiiliin.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tibolon Orifarm on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos raskaus alkaa Tibolon Orifarm -hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi.

Tibolon Orifarmin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisellä ei tunneta.

#### Imetys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tibolon Orifarmilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn tai vaikutus on vähäinen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

**Taulukko 1 Tibolonin haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> (≥1/100, <1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥1/1 000, <1/100)
Ruoansulatuselimistö	Alavatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudosis	Lisääntynyt karvankasvu	Akne
Sukupuolielimet ja rinnat	Emätinerite Kohdun limakalvon liikakasvu Postmenopausaalinen emätinverenvuoto Rintojen arkuus Sukupuolielinten kutina Emättimen hiivasienitulehdus Emätinverenvuoto Lantion alueen kipu Kohdunkaulan dysplasia Erite sukupuolielimistä Vulvovaginiitti	Rintojen epämukavuus Sieni-infektio Emättimen sienitulehdus Nännikipu
Tutkimukset	Painon nousu Poikkeava Papa-kokeen tulos*	

\* *Valtaosa oli hyvänlaatuisia muutoksia. Kohdunkaulan patologiset muutokset (kohdunkaulan karsinoma) eivät olleet lisääntyneet tibolonilla lumelääkkeeseen verrattuna.*

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

#### Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on raportoitu olevan jopa kaksinkertainen naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeeni-progestageeni-yhdistelmää.
- Pelkkää estrogeeni- tai tibolonihoitoa saavilla suurentunut riski on pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla.
- Riski riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).



- Alla ovat tulokset suurimmasta satunnaistetusta, lumekontrolloidusta tutkimuksesta (WHI) ja suurimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (MWS).

**Taulukko 2 Million Women Study – arvioitu rintasyövän lisärisi 5 vuoden käytön jälkeen**

Ikäjakauma (vuotta)	Lisätapaukset* tuhatta ei koskaan HRT-hoitoa käyttänyttä kohti 5 vuoden aikana**	Riskisuhde (95 % CI)#	Lisätapaukset tuhatta HRT-käyttäjää kohti 5 vuoden aikana (95 % CI)
<i>Vain estrogeenihoito</i>			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
<i>Estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoito</i>			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
<i>Tiboloni</i>			
50–65	9–12	1,3	3 (0–6)
*Luvut ovat peräisin useiden maiden tiedoista. Huomaa, että taustailmaantuvuus vaihtelee eri EU-maissa, joten rintasyövän lisätapausten määrä voi muuttua samassa suhteessa. **Otettu perusilmaantuvuudesta teollisuusmaissa #Tämä kokonaisriskisuhde käsittää 5 hoitovuotta ja kasvaa hoidon pitenemisen myötä. Riskisuhde ei ole vakio, vaan suurenee käytön keston mukaan. CI = confidence interval, luottamusväli			

#### Endometriumien syövän riski

##### Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella

- Endometriumien syövän riski on hormonikorvaushoitoa tai tibolonia käyttämättömillä naisilla, joilla on kohtu tallella, noin 5 tapausta tuhatta naista kohti.

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa naisia ei tutkittu endometriumien poikkeavuuksien suhteen lähtötilanteessa ja joka näin ollen heijastaa kliinistä käytäntöä, osoitettiin korkein endometriumien syövän 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

- Hormonikorvaushoito pelkkää estrogeenia tai estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoa käyttävillä on liitetty lievästi suurentuneeseen munasarjasyöpädiagnoosin riskiin (ks. kohta 4.4). 52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä 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). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapausten 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta. MWS-tutkimuksessa (Million Woman Study) 5 vuotta kestänyt tibolonihoito aiheutti yhden lisätapausten 2 500 käyttäjää kohti (ks. kohta 4.4).

#### Laskimotromboemolian riski

- Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen suhteellinen riski saada laskimotromboembolia eli syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sairastuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). Seuraavassa ovat WHI-tutkimusten tulokset:

**Taulukko 3 WHI-tutkimukset – laskimotromboemboolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

Ikäjakauma (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1 000 naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 % CI)	Lisätapaukset 1000 HRT-käyttäjää kohti
<i>Pelkkä estrogeeni suun kautta*</i>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<i>Estrogeeni-progestageeni-yhdistelmä suun kautta</i>			
50–65	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\*Tutkimus naisilla, joilta oli kohtu poistettu

#### Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski yli 60-vuotiailla estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoa käyttävillä on lievästi suurentunut (ks. kohta 4.4). Ei ole viitteitä siitä, että sepelvaltimotauriski olisi erilainen tibolonin kuin muiden hormonikorvaushoitojen käyttäjillä.

#### Iskeemisen aivohalvauksen riski

- 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 ikäriippuvainen. Siten perusinsidenssin on arvioitu olevan yli 5 vuoden jaksolla 3 tapausta 1000 naista kohti 50–59 vuoden iässä ja 11 tapausta 1000 käyttäjää kohti 60–69 vuoden iässä.
- Naisilla, jotka käyttävät tibolonia 5 vuoden ajan, ylimääräisten tapausten määrän voidaan olettaa olevan noin 3 tapausta 1000 käyttäjää kohti 50–59 vuoden iässä ja 13 tapausta 1000 käyttäjää kohti 60–69 vuoden iässä.
- Suhteellinen riski ei riipu iästä eikä käytön kestosta, mutta koska perusriski on voimakkaasti ikäriippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski suurenee hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla iän myötä (ks. kohta 4.4).

**Taulukko 4 WHI-tutkimuksen yhdistetyt tulokset – iskeemisen aivohalvauksen\* lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

Ikäjakauma (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 % CI)	Lisätapaukset 1000 HRT-käyttäjää kohti
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta ei eroteltu

Muita haittavaikutuksia on raportoitu estrogeeni-progestageeni-hoidon yhteydessä:

- Sappikivitauti
- Iho ja ihonalainen kudokset: maksaläiskät (kloasma), monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), kyhmyruusu (erythema nodosum), vaskulaarinen purppura

- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Tibolonin akuutti toksisuus eläimillä on vähäistä. Toksisuusoireita ei siten ole odotettavissa, vaikka kerralla otettaisiin useita tabletteja tai kapseleja. 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: Muut estrogeenit, ATC-koodi: G03CX01

Suun kautta otettaessa tiboloni metaboloituu nopeasti kolmeksi yhdisteeksi, joihin tibolonin farmakodynaaminen profiili perustuu. Kahdella metaboliiteista ( $3\alpha$ -OH-tiboloni ja  $3\beta$ -OH-tiboloni) on estrogeenin kaltainen vaikutus, kun taas kolmannella metaboliitilla (tibolonin  $\Delta^4$ -isomeeri) on progestogeenin että androgeenin kaltaisia vaikutuksia.

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

#### *In vitro -tutkimukset:*

*In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että tibolonilla on kudosselektiivisiä vaikutuksia paikallisen metabolian ja entsyymijärjestelmiin kohdistuvien paikallisten vaikutusten vuoksi.  $\Delta^4$ -isomeeri muodostuu pääosin endometriumkudoksessa ja rinnassa, tiboloni estää sulfataasientsyymien ja laskee näin 3-OH-tibolonimetaboliittien pitoisuuksia tässä kudoksessa. Näiden tutkimusten kliinistä merkittävyyttä ei tiedetä (ks. kohta 4.8).

#### Kliininen tutkimustieto tibolonilla:

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievitys
  - Vaihdevuosisoireet lievittyvät yleensä muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana.
- Endometriumvaikutukset ja vuodot

- Endometriumin hyperplasiaa ja endometriumin syöpää on raportoitu tibolonia käyttävillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
  - Amenorreaa on raportoitu 88 prosentilla naisista, jotka ovat käyttäneet tibolonia 2,5 mg:n annoksella 12 kuukautta. Läpäisyvuotoa ja/tai tiputtelua esiintyi 32,6 prosentilla naisista ensimmäisten kolmen kuukauden aikana ja 11,6 prosentilla naisista 11–12 hoitokuukauden jälkeen.
- Osteoporoosin ehkäisy
    - Estrogeenin puutteen menopaussissa on todettu olevan yhteydessä lisääntyneeseen luun vaihtumisnopeuteen ja luumassan pienenemiseen. Estrogeenin vaikutus luuntiheyteen riippuu annostuksesta. Hoidon suojavaikutus näyttää kestävän niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassaa häviää samalla nopeudella kuin hoitamattomilla naisilla.
    - LIFT-tutkimuksessa tiboloni vähensi uusia nikamamurtumia saaneiden naisten (keski-ikä 68 vuotta) lukumäärää lumelääkkeeseen verrattuna kolme vuotta kestäneen hoidon aikana (ITT: tiboloni vs. lumelääke riskisuhde oli 0,57; 95 % CI 0,42–0,78).
    - Kahden vuoden tiboloni-hoidon (2,5 mg) jälkeen lannerangan luuntiheys kasvoi  $2.6 \pm 3.8$  %. Niiden naisten osuus, jotka säilyttivät lannealueen luuntiheyden entisellään tai joilla se kasvoi hoidon aikana, oli 76 %. Toinen tutkimus vahvisti nämä tulokset.
    - Tibolonilla (2,5 mg) oli vaikutusta myös lonkan luuntiheyteen. Yhdessä tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen reisiluunkaulan luuntiheys kasvoi  $0,7 \pm 3,9$  % ja koko lantion luuntiheys kasvoi  $1,7 \pm 3,0$  %. Niiden naisten osuus, jotka säilyttivät lantion alueen luuntiheyden entisellään tai joilla se kasvoi hoidon aikana, oli 72,5 %. Toisessa tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen luuntiheys lisääntyi reisiluun kaulassa  $1,3 \pm 5,1$  % ja koko lantiossa  $2,9 \pm 3,4$  %. Niiden naisten osuus, jotka säilyttivät lantion alueen luuntiheyden entisellään tai joilla se kasvoi hoidon aikana, oli 84,7 %.
  - Rintakudosvaikutukset
    - Kliinissä tutkimuksissa mammografinen tiheys ei ole lisääntynyt tiboloni-hoitoa saaneilla naisilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Tiboloni metaboloituu kolmeksi aktiiviseksi metaboliitiksi, joista yhdellä on progestogeenin/androgeenin kaltaisia vaikutuksia ( $\Delta 4$ -metaboliitti) ja kahdella estrogeenin kaltaisia vaikutuksia ( $3\alpha$ -OH- ja  $3\beta$ -OH-metaboliitit). Farmakokineettinen dokumentaatio perustuu pääasiallisesti estrogeeniin metaboliitteihin plasman huippupitoisuuksista.

Suun kautta otettuna tiboloni imeytyy laajasti 1–4 tunnin kuluessa. Samanaikainen ruoan nauttiminen alentaa  $C_{\max}$ -arvoa ja pidentää  $T_{\max}$ -arvoa, mutta ei vaikuta AUC-arvoihin estrogeenisten metaboliittien osalta. Tibolonin proteiineihin sitoutumisen aste on noin 96 %. Kolmen aktiivisen metaboliitin proteiineihin sitoutumisen astetta ei ole tutkittu.

Metaboliitit erittyvät sappeen ja eliminoituvat ulosteen mukana. Pieni osa erittyy virtsaan. Metaboloivasta entsyymistä ei ole tietoa.

### Tibolonin (2,5 mg) farmakokineettiset tunnusluvut

	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-annostelu, MD=toistuva annostelu

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa tibolonilla oli raskautta ehkäiseviä ja embryotoksisia vaikutuksia hormonivaikutuksensa vuoksi. Tiboloni ei ollut teratogeeninen hiirillä eikä rotilla. Sillä oli teratogeenista potentiaalia kaniineilla (ks. kohta 4.6). Tiboloni ei ole genotoksinen *in vivo* -olosuhteissa. Vaikka karsinogeenistä vaikutusta nähtiin tietyissä rotan maksakasvainsolulinjoissa ja hiiren virtsarakon kasvainsolulinjoissa, näiden kliininen merkitys on epäselvä.

## 6 FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Perunatärkkelys  
Magnesiumstearaatti  
Askorbyylipalmitaatti  
Laktoosimonohydraatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaus 28, 30, 3x28, 3x30 tabletin pakkauksissa.  
PVC/PVDC/Alumiini-kalenteriläpipainopakkaus 28, 3x28 tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Tanska

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

27061

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.11.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivuilla <https://www.fimea.fi>