

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tibelia 2,5 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg tibolonia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 43,2 mg laktoosimonohydraattia  
Täydellinen apuaineluettelo: ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Pyöreä, valkoinen tai lähes valkoinen päällystämätön viistoreunainen tabletti, jossa ei ole merkintöjä, halkaisija 6 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Estrogeenin puutteen aiheuttamien oireiden hoito vaihdevuodet ohittaneilla naisilla yli vuoden kuluttua menopaussista.
- Osteoporoosin ehkäiseminen vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, joilla on korkea luunmurtumien riski ja jotka eivät siedä muita osteoporoosin ehkäisyyn hyväksytyjä lääkevalmisteita tai joille niiden käyttö on vasta-aiheista. (Ks. myös kohta 5.1).

Tibelia-hoidon aloittamista koskevan päätöksen täytyy perustua potilaan yksilöllisten kokonaisriskien arviointiin, ja erityisesti yli 60-vuotiailla naisilla täytyy ottaa huomioon aivohalvauksen riski (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annos on yksi tabletti päivässä. Tabletit otetaan veden tai muun juoman kera mieluiten samaan aikaan joka päivä.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja jatkohoidossa tulee käyttää mahdollisimman pientä vaikuttavaa annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Tibelia-hoidon aikana ei tule käyttää lisäksi erillistä progestiinihoitoa.

#### **Tibelia-hoidon aloittaminen**

Luonnollisen menopaussin jälkeen Tibelia-hoito tulee aloittaa aikaisintaan silloin, kun viimeisistä luonnollisista kuukautisista on kulunut 12 kuukautta. Kirurgisen menopaussin jälkeen Tibelia-hoito voidaan aloittaa heti. Naisilla, jotka saavat GnRH-analogeja esimerkiksi endometrioosin hoitoon, Tibelia-hoito voidaan aloittaa heti.

Mikä tahansa hormonikorvaushoidon aikana tai muuten ilmenevä epäsäännöllinen tai odottamaton verenvuoto emättimestä täytyy tutkia pahanlaatuisuuden poissulkemiseksi ennen Tibelia-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).
---

### **Vaihtaminen pois jaksokkaasta tai jatkuvasta yhdistelmähoitosta**

Vaihdettaessa pois jaksokkaasta hormonikorvaushoidosta Tibelia-hoito tulee aloittaa edellisen hoito-ohjelman päättymistä seuraavana päivänä. Vaihdettaessa pois jatkuvasta yhdistelmähoitosta hoito voidaan aloittaa koska tahansa.

### **Unohtunut annos**

Unohtunut annos tulee ottaa heti muistettaessa, jos annoksen unohtamisesta on kulunut alle 12 tuntia. Jos annoksen unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia, unohtunut annos jätetään ottamatta ja seuraava annos otetaan tavalliseen aikaan. Annoksen unohtaminen voi lisätä läpäisy- tai tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Tibelia:a pediatristen potilaiden hoitoon.

### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille. Käytöstä yli 65-vuotiaiden naisten hoidossa on vain vähän kokemuksia.

### Antotapa

Suun kautta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Raskaus ja imetys
- Todettu, aiempi tai epäilty rintasyöpä – Tibelia lisäsi rintasyövän uusiutumisen riskiä lumekontrolloidussa tutkimuksessa
- Todetut tai epäillyt estrogeenista riippuvaiset pahanlaatuiset kasvaimet (esim. endometriumin syöpä)
- Diagnosoimaton verenvuoto emättimestä
- Hoitamaton endometriumin hyperplasia
- Aiempi tai tiedossa oleva laskimon tromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Todetut trombofiliiset häiriöt (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aiempi valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA))
- Akuutti tai aiempi maksasairaus, jonka jälkeen maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- Porfyria
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Tibelia:n ottaminen postmenopausaalisten oireiden hoitoon tulee aloittaa vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hoidon riskit ja hyödyt tulee arvioida huolellisesti vähintään kerran vuodessa, ja Tibelia-hoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin sen hyödyt ylittävät riskit.

Aivohalvauksen ja rintasyövän sekä naisilla, joilla on kohtu tallella, myös endometriumin syövän (ks. tiedot alla ja kohta 4.8) riskit tulee arvioida huolellisesti ottaen huomioon yksilölliset riskitekijät sekä kyseisten syöpien ja aivohalvauksen esiintymistiheys ja ominaisuudet suhteessa hoitovasteeseen, sairastavuuteen ja kuolleisuuteen.

Riskeistä, joita liittyy hormonikorvaushoidon tai tibolonin käyttöön ennenmenopausin hoidossa, on vain vähän näyttöä. Hyöty-riskisuhde voi kuitenkin olla suotuisampi nuoremmilla naisilla, joilla on pienempi absoluuttinen riski vanhempiin naisiin verrattuna.

### Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon tai tibolonihoidon aloittamista tai jatkamista tauon jälkeen on tehtävä kattava henkilökohtainen ja sukuanamneesi. Anamneesien, vasta-aiheiden ja käyttöön liittyvien varoitusten perusteella tulee tehdä lääkärintarkastus, johon sisältyy myös gynekologinen ja rintojen tutkimus.

Hoidon aikana suositellaan säännöllistä seurantaa, jonka tiheys ja luonne määräytyvät yksilöllisesti. Potilaille tulee neuvoa, millaisista muutoksista rinnoissa heidän täytyy ilmoittaa lääkärille tai hoitajalle (ks. ”Rintasyöpä” alla). Tutkimukset sekä mammografia ja muu tarvittava kuvantaminen tulee suorittaa voimassa olevien seulontakäytäntöjen mukaisesti yksilön klinisiin tarpeisiin sovitettuina.

#### Seurantaa edellyttävät tilat

Potilas tarvitsee tarkkaa seurantaa, jos hänellä esiintyy tai on aiemmin esiintynyt joitakin seuraavista tiloista tai tilat ovat pahentuneet raskauden tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana. On otettava huomioon, että Tibelia-hoidon aikana erityisesti seuraavat tilat voivat uusiutua tai pahentua:

- kohdun sileälihaskasvaimet (leiomyooma) tai endometrioosi
- tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. tiedot alla)
- estrogeeniriippuvaisten kasvainten riskitekijät, kuten rintasyövän ensimmäisen asteen periytyvyys
- kohonnut verenpaine
- maksasairaudet (kuten maksa-adenooma)
- diabetes, jossa esiintyy tai ei esiinny verisuonioireita
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- Systeminen lupus erythematosus (SLE)
- Aiempi endometrium hyperplasia (ks. tiedot alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi

#### Syyt lopettaa hoito välittömästi:

Hoito täytyy lopettaa, jos sille havaitaan vasta-aiheita, sekä seuraavissa tilanteissa:

- keltaisuus (ikterus) tai maksan toiminnan heikkeneminen
- merkittävä verenpaineen kohoaminen
- migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen
- raskaus.

#### Endometrium hyperplasia ja karsinooma

Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista saatu tieto on ristiriitaista, mutta havaintotutkimuksissa on johdonmukaisesti havaittu kohonnut endometrium syövän riski Tibelia:a normaalin klinisen tavan mukaan käyttävillä naisilla (ks. myös kohta 4.8). Näissä tutkimuksissa riski kasvoi käyttöajan pidentyessä. Tiboloni lisää endometrium paksuutta mitattuna transvaginaalisella ultraäänitutkimuksella.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa voi esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana (ks. kohta 5.1). Potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan, jos läpäisy- tai tiputteluvuoto jatkuu 6 kuukauden hoidon jälkeen, jos se alkaa tämän ajan jälkeen tai jos se jatkuu hoidon loputtua. Potilas tulee lähettää gynekologiseen tutkimukseen, johon todennäköisesti sisällytetään endometrium biopsia 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, ja erityisesti estrogeeni-progestiinihoito, lisää rintojen mammografista tiheyttä, mikä voi vaikeuttaa rintasyövän tunnistamista mammografiassa.

#### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon rintasyöpää harvinaisempi.

Suuresta meta-analyysistä on saatu epidemiologista näyttöä siitä, että pelkkää estrogeenihoitoa tai estrogeeni-progestiinihoitoa saavilla naisilla on hieman kohonnut riski, joka ilmaantuu 5 vuoden hormonikorvaushoidon aikana ja pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen.

Jotkin muut tutkimukset, kuten Women's Health Initiative (WHI), viittaavat siihen, että yhdistelmähoitoon liittyy samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Million Women Study -tutkimus osoitti, että tibolonin käyttöön liittyvä suhteellinen riski saada munasarjasyöpä oli vastaava kuin muihin hormonikorvaushoitoihin liittyvä riski.

#### Laskimon tromboembolia

Estrogeeni- tai estrogeeni-progestiinihoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimon tromboemبولian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemبولian riski. Tilan ilmaantuminen hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuotena on todennäköisempää kuin myöhemmin vuosina (ks. kohta 4.8). Ison-Britannian tietokantaan perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa tibolonin käyttöön liittyi pienempi laskimon tromboemبولian riski kuin perinteisiin hormonikorvaushoitoihin, mutta tibolonin aktiivisia käyttäjiä oli vain vähän, eikä pientä riskin lisääntymistä tibolonia käyttämättömiin naisiin verrattuna voi sulkea pois.

Potilailla, joilla on todettu tromboemبولinen häiriö, on korkeampi riski saada laskimon tromboembolia, ja hormonikorvaushoidon tai tibolonin käyttö voi kasvattaa tätä riskiä. Siksi hormonikorvaushoito on tällaisilla potilailla vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Laskimon tromboemبولian yleisesti tunnustettuja riskitekijöitä ovat muun muassa estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkittynyt liikkumattomuus, lihavuus (painoindeksi > 30 kg/m<sup>2</sup>), raskaus ja lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta vaikutuksesta laskimon tromboemبولiaan ei ole yksimielisyyttä. Kuten kaikilla postoperatiivisilla potilailla, leikkauksen jälkeen täytyy harkita profylaksia laskimon tromboemبولian estämiseksi leikkauksen jälkeen. Jos potilaan odotetaan olevan pitkään liikkumatta elektiivisen leikkauksen jälkeen, hormonikorvaushoidon tai tibolonihoidon tilapäinen lopettaminen 4–6 viikkoa ennen leikkausta on suositeltavaa, jos se on mahdollista. Hoitoa voidaan jatkaa vasta, kun potilas on täysin liikuntakykyinen.

Naisille, joilla ei ole ollut laskimon tromboemboliaa mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontaa, kun seulonnan rajoituksista on ensin keskusteltu tarkasti (vain osa trombofilisista häiriöistä havaitaan seulonnassa). Hormonikorvaushoito tai tibolonin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla havaitaan trombofilinen häiriö ja potilaan lähisukulaisella on ollut tromboosi tai jos havaittu häiriö on vaikea (esim. antitrombiiniin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita samanaikaisia puutoksia).

Hormonikorvaushoitoon liittyvä hyöty-riskisuhde täytyy arvioida huolellisesti antikoagulanttihoitoa saavilla naisilla.

Hoito täytyy keskeyttää, jos sen aloittamisen jälkeen kehittyy laskimon tromboembolia. Potilasta tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin heti havaitessaan tromboemبولiaan viittaavia oireita (kuten säären kivuliasta turvotusta, äkillistä rintakipua tai hengenahdistusta).

#### Sepelvaltimotauti

Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten perusteella ei ole näyttöä suojasta sydäninfarktia vastaan sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeeni-progestiinihoitoa tai pelkkää estrogeenihoitoa. GPRD-tietokantaan perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa ei havaittu näyttöä suojauksesta sydäninfarktia vastaan vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, jotka saivat tibolonia.

#### Aivoinfarkti

Tiboloni lisää aivoinfarktin riskiä ensimmäisestä hoitovuodesta lähtien (ks. kohta 4.8). Aivoinfarktin perusriski on vahvasti ikäriippuvainen, ja siksi tibolonin vaikutus kasvaa iän myötä.

#### Muut tilat

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Tibelia:a ei ole tarkoitettu ehkäisyvalmisteeksi.

Tibelia-hoito aiheuttaa selvän annosriippuvaisen HDL-kolesterolipitoisuuden laskun (kahden vuoden jälkeen -16,7 %:sta annoksen ollessa 1,25 mg -21,8 %:iin annoksen ollessa 2,5 mg). Myös triglyseridien ja lipoproteiini (a)n kokonaispitoisuudet laskivat. Kolesterolin kokonaispitoisuuden ja VLDL-kolesterolipitoisuuden lasku ei ollut annosriippuvaista. LDL-kolesterolipitoisuudet pysyivät muuttumattomina. Löydösten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kertymistä, joten potilaat, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa, tarvitsevat tarkkaa seuranta.

Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia, on ilmoitettu harvinaisesta estrogeenikorvaushoitoon liittyvästä plasman triglyseridipitoisuuden voimakkaasta noususta, joka on johtanut haimatulehdukseen, joten he tarvitsevat tarkkaa seuranta estrogeenikorvaushoidon tai muun hormonikorvaushoidon aikana.

Tibelia-hoito alentaa tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG) ja T4-kokonaispitoisuutta erittäin vähän. T3-kokonaispitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Tibelia laskee sukupuolihormoneja sitovaa globuliinia (SHBG), kun taas kortisolia sitovan globuliinin (CBG) ja veressä kiertävän kortisolin määrä ei muutu.

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Mahdollisen dementian riskin lisääntymisestä naisilla, joilla aloitetaan pelkkä estrogeenihoito tai yhdistelmähoito yli 65-vuotiaana, on jonkin verran näyttöä.

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

Koska Tibelia voi lisätä veren fibrinolyttistä aktiivisuutta, se voi voimistaa antikoagulanttien vaikutusta. Tämä vaikutus on osoitettu varfariinin käytön yhteydessä. Jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti Tibelia:lla ja antikoagulanteilla, häntä tulee seurata tarkasti erityisesti aloitettaessa tai lopetettaessa Tibelia-hoitoa. Varfariinin annostusta täytyy tarvittaessa muuttaa.

Tibolonin farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista on vain vähän tietoa. *In vivo* -tutkimuksessa havaittiin, että tibolonihoidolla on kohtalainen vaikutus samanaikaisesti käytetyn sytokromi P450 3A4 -substraatin midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Tämän perusteella yhteisvaikutukset muiden CYP3A4-substraattien kanssa ovat mahdollisia.

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

Mäkikuismaa (*hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet voivat nopeuttaa estrogeenien ja progestiinin metaboliaa CYP3A4-entsyymin kautta. Kliinisesti estrogeenien ja progestiinin nopeampi metabolia voi johtaa heikompaan tehoon ja vuotoprofiilin muutoksiin.

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

##### Raskaus

Tibelia on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos raskaus alkaa Tibelia-hoidon aikana, hoito täytyy lopettaa välittömästi. Tibelia:n käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa Tibelia:lla on havaittu hormonivaikutuksista johtuva hedelmällisyyttä heikentävä vaikutus.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tibelia:n ei tiedetä vaikuttavan tarkkaavaisuuteen ja keskittymiskykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa kuvataan haittavaikutukset, jotka todettiin 21 lumekontrolloidussa tutkimuksessa (mukaan luettuna LIFT-tutkimus), joissa 4 079 naista sai Tibelia-hoitoannoksen (1,25 tai 2,5 mg) ja 3 476 naista sai lumelääkettä. Hoidon kesto eri tutkimuksissa vaihteli 2 kuukaudesta 4,5 vuoteen. Taulukossa 1 on kuvattu haittavaikutukset, joita esiintyi tilastollisesti merkittävästi useammin Tibelia:n käytön aikana kuin lumelääkkeen käytön aikana.

**Table 1 Tibelia:n haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ )
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Turvotus**	
Ruoansulatuselimistö	Alavatsakipu	Vatsavaivat**	
Iho ja ihonalainen kudos	Epänormaali karvankasvu	Akne	Kutina**
Sukupuolielimet ja rinnat	Valkovuoto Kohdun limakalvon liikakasvu Postmenopausaalinen verenvuoto Rintojen arkuus Sukupuolielinten kutina Emättimen hiivatulehdus Verenvuoto emättimestä Lantion alueen kipu Kohdunkaulan dysplasia Erite sukupuolielimistä Vulvovaginiitti	Rintojen epämukavuus Sieni-infektio Emättimen sienitulehdus Nännikipu	
Tutkimukset	Painonnousu Epätavallinen tulos kohdunkaulan syöpäseulonnessa*		

\* Valtaosa koostui hyvänlaatuisista muutoksista. Kohdunkaulan patologiset muutokset (kohdunkaulan karsinoma) eivät lisääntyneet Tibelia:n käytön aikana lumelääkkeeseen verrattuna.

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

Markkinoille tulon jälkeen on havaittu myös muita haittavaikutuksia, kuten huimausta, ihottumaa, seborrooista ihottumaa, päänsärkyä, migreeniä, näköhäiriöitä (kuten näön sumenemista), masennusta, tuki- ja liikuntaelimiin kohdistuvia vaikutuksia, kuten nivel- ja lihaskipuja, sekä maksa-arvojen muutoksia.

### *Rintasyövän riski*

Rintasyövän riskin on ilmoitettu jopa kaksinkertaistuneen naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeeni-progestiinihoitoa 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).

Seuraavassa taulukossa on esitelty laajimman epidemiologisen tutkimuksen (Million Women Study) tulokset.

**Taulukko 2 Million Women study – Rintasyövän arvioitu lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen**

Ikäryhmä (vuosia)	Lisätapauksia tuhatta hormonikorvaushoitoa käyttämättömästä naista kohti 5 vuoden ajalla (*2)	Riskisuhde (95 % CI) (*3)	Lisätapauksia tuhatta hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohti 5 vuoden ajalla (95 % CI)
<b>Pelkkä estrogeenihoito</b>			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
<b>Estrogeeni-progestiinihoito</b>			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
<b>Tiboloni</b>			
50–65	9–12	1,3	3 (0–6)
*2: Perustuu perustilanteeseen kehittyneissä maissa.			
*3: Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio, vaan se kasvaa käyttöajan pidentyessä.			

#### *Endometriumin syövän riski*

##### Vaihevuodet ohittaneet naiset, joilla on kohtu tallella

Endometriumin syöpää esiintyy noin 5:llä hormonikorvaushoitoa tai tibolonia käyttämättömästä 1 000 naisesta, joilla on kohtu tallella.

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneita naisia ei ollut seulottu endometriumin poikkeavuuksien suhteen lähtötilanteessa, mikä näin ollen vastaa kliinistä käytäntöä, havaittiin korkein endometriumin syövän riski (LIFT-tutkimus, mediaani-ikä 68 vuotta). Tutkimuksessa 2,9 vuoden jälkeen lumeryhmässä (n = 1 773) ei todettu yhtään endometriumin syöpätapausta, kun taas Tibelarihmässä todettiin 4 endometriumin syöpätapausta (n = 1 746). Tämä vastaa 0,8:aa lisääntyntä endometriumin syöpätapausta 1 000 naista kohti, jotka käyttivät Tibelaria vuoden ajan tässä tutkimuksessa (ks. kohta 4.4).

#### *Munasarjasyöpä*

Pelkän estrogeenihoitoon tai estrogeeni-progestiinihoitoon käyttöön liittyy hieman kohonnut munasarjasyövän riski (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologista tutkimusta kattavassa meta-analyysissä todettiin kohonnut munasarjasyövän riski hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla verrattuna naisiin, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa (RR 1,43; 95 % CI 1,31–1,56). 50–54-vuotiailla naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa 5 vuoden ajan, tämä tarkoittaa noin 1 lisätapausta 2 000 naista kohti. Kun tarkastellaan 50–54-vuotiaita naisia, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan noin 2 naisella kahdesta tuhannesta 5 vuoden kuluessa.

Million Women Study -tutkimuksessa tibolonin käyttö 5 vuoden ajan aiheutti 1 lisätapausta 2 500 naista kohti (ks. kohta 4.4).

#### *Laskimon tromboemboolian riski*

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimon tromboemboolian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian suhteellinen riski. Tilan ilmaantuminen hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuotena on todennäköisempää kuin myöhemmin vuosina (ks. kohta 4.4).

Seuraavassa taulukossa on esitelty WHI-tutkimusten tulokset.

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

Ikäryhmä (vuosia)	Ilmaantuvuus per 1 000 lumeryhmään kuuluvaa naista 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 % CI)	Lisätapauksia per 1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista
<b>Pelkkä estrogeenihoito suun kautta (*4)</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)

Estrogeeni-progestiinihoito suun kautta			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\*4: Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu.

#### *Sepelvaltimotaudin riski*

– Estrogeeni-progestiinihoitoa käyttävillä yli 60-vuotiailla naisilla on hieman kohonnut sepelvaltimotaudin riski (ks. kohta 4.4). Ei ole näyttöä siitä, että tibolonin käyttöön liittyvä sydäninfarktin riski eroaisi muihin hormonikorvaushoitoihin liittyvästä riskistä.

#### *Aivoinfarktin riski*

- Aivoinfarktin suhteellinen riski ei riipu iästä tai valmisteiden käytön kestoista, mutta koska aivoinfarktin perusriski on vahvasti iästä riippuvainen, aivoinfarktin kokonaisriski hormonikorvaushoitoa tai tibolonia käyttävillä naisilla kasvaa iän myötä (ks. kohta 4.4).
- Hormonikorvaushoidon (pelkkä estrogeeni tai estrogeeni + progestiini) käyttöön liittyy enintään 1,5 kertaisesti lisääntynyt suhteellinen iskeemisen aivohalvauksen riski. Riski hemorragiseen aivohalvaukseen ei ole lisääntynyt hormonikorvaushoidon aikana.
- 2,9 vuotta kestäneessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa aivoinfarktin riskin arvioitiin olevan 2,2-kertainen naisilla (mediaani-ikä 68 vuotta), jotka käyttivät 1,25 mg Tibeliaa (28/2249) verrattuna lumeryhmään (13/2257). Valtaosa (80 %) aivoinfarkteista oli iskeemisiä.
- Aivoinfarktin perusriski on vahvasti iästä riippuvainen. Siten perusilmaantuvuuden on arvioitu olevan 5 vuoden ajalla 3 tapausta 1 000 naista kohti 50–59 vuoden iässä ja 11 tapausta 1 000 naista kohti 60–69 vuoden iässä.
- Naisilla, jotka käyttävät Tibeliaa 5 vuoden ajan, lisätapausten määrän odotetaan olevan noin 4 tapausta 1 000 naista kohti 50–59 vuoden iässä ja 13 tapausta 1 000 naista kohti 60–69 vuoden iässä.

**Taulukko 4 Yhdistetyt WHI-tutkimukset – Aivoinfarktin lisäriski \* 5 vuoden käytön aikana**

<u>Ikäryhmä (vuosia)</u>	<u>Ilmaantuvuus per 1 000 naista lumeryhmässä 5 vuoden aikana</u>	<u>Riskisuhde (95 % CI)</u>	<u>Lisätapauksia per 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää 5 vuoden aikana</u>
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\*5 Tässä ei eroteltu iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta

Muita haittavaikutuksia on raportoitu estrogeeni/ progestiinihoitojen:

- Sappirakon sairaudet
- Ihon ja ihonalaiskudoksen oireet: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), kyhmyruusu (erythema nodosum), vaskulaarinen purppura
- Mahdollinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kautta:

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. Siksi myrkytysoireita ei ole odotettavissa, vaikka kerralla otettaisiin useita tabletteja. Akuutti yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja naisilla verenvuotoa emättimestä. Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Tarvittaessa voidaan antaa oireenmukaista hoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ATC-koodi: G03CX01, muut estrogeenit  
Suun kautta otettuna tiboloni metaboloituu nopeasti kolmeksi yhdisteeksi, joihin Tibelia:n farmakodynaamiset vaikutukset perustuvat. Metaboliiteista kaksi ( $3\alpha$ -OH-tiboloni ja  $3\beta$ -OH-tiboloni) vaikuttavat estrogeenisesti ja kolmannella metaboliitilla (tibolonin  $4\Delta$ -isomeeri) on progestiinista ja androgeenista vaikutusta.

Tibelia korvaa postmenopausaalista estrogeenin vähenemistä ja lievittää postmenopausaalisia oireita. Tibelia estää menopausista tai munasarjojen poistosta aiheutuvaa luukatoa.

#### Kliininen tutkimustieto Tibelia:lla:

Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievitys

Postmenopausaaliset oireet lievittyvät yleensä muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Vaikutukset endometriumiin ja vuotoprofiiliin

Tibelia-hoitoa käyttävillä potilailla on ilmoitettu endometriumin hyperplasiasta ja endometriumin syövästä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

88 % naisista, jotka käyttivät 2,5 mg Tibelia:a, ilmoitti amenorreasta 12 hoitokuukauden jälkeen. 32,6 % naisista ilmoitti läpäisy- ja/tai tiputteluvuodosta 3 ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja 11,6 % naisista 11–12 hoitokuukauden jälkeen.

Osteoporoosin ehkäiseminen

Menopausin aikainen estrogeenin väheneminen on yhteydessä luun vaihtumisnopeuden lisääntymiseen ja luumassan vähenemiseen. Suojaava vaikutus näyttää kestävän niin kauan kuin hoitoa jatketaan.

Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalla nopeudella kuin hoitoa käyttämättömällä naisilla.

LIFT-tutkimuksessa Tibelia vähensi uusia nikamamurtumia saaneiden naisten (mediaani-ikä 68 vuotta) lukumäärää verrattuna lumeryhmään 3 hoitovuoden aikana (ITT: Tibelia vs. lumelääke, vetosuhte 0,57; 95 % CI [0,42–0,78]).

Kahden vuoden Tibelia-hoidon (2,5 mg) jälkeen lannerangan luuntiheys kasvoi  $2,6 \pm 3,8$  %. 76 %:lla naisista lannealueen luuntiheys pysyi ennallaan tai kasvoi hoidon aikana. Nämä tulokset vahvistettiin toisessa tutkimuksessa.

Tibelia (2,5 mg) vaikutti myös lonkan luuntiheyteen. Yhdessä tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen reisiluunkaulan luuntiheys oli kasvanut  $0,7 \pm 3,9$  % ja koko lonkan luuntiheys oli kasvanut  $1,7 \pm 3,0$  %. 72,5 %:lla naisista lonkan alueen luuntiheys pysyi ennallaan tai kasvoi hoidon aikana. Toisessa tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen reisiluunkaulan luuntiheys oli kasvanut  $1,3 \pm 5,1$  % ja koko lonkan luuntiheys oli kasvanut  $2,9 \pm 3,4$  %. 84,7 %:lla naisista lonkan alueen luuntiheys pysyi ennallaan tai kasvoi hoidon aikana.

Rintakudosvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa Tibelia-hoitoa saaneilla naisilla rintojen mammografinen tiheys ei kasvanut lumeryhmään verrattuna.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen ja biotransformaatio

Suun kautta otettuna tiboloni imeytyy nopeasti. Nopean metaboloitumisen vuoksi tibolonin pitoisuudet plasmassa ovat hyvin alhaiset. Myös tibolonin  $\Delta 4$ -isomeerin pitoisuudet plasmassa ovat hyvin alhaiset. Tämän vuoksi joitakin farmakokineettisiä tunnuslukuja ei voi määrittää. Metaboliiteilla  $3\alpha$ -OH ja  $3\beta$ -OH on korkeampi huippupitoisuus plasmassa, mutta akkumulaatiota ei tapahdu.

**Taulukko 5 Tibelia:n (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
$C_{\max}$ (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
$C_{\text{average}}$	-	-	-	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 <sub>0-24</sub> (ng/ml.h)	-	-	52,23	44,73	16,23	9,20	-	-

SD = kerta-annos, MD = toistuva annos

### Eliminaatio

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

Ruoan nauttimisella ei ole merkittävää vaikutusta imeytymisen keston.

### Muut erityisryhmät

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa tibolonilla oli hormonivaikutuksista johtuvia hedelmällisyyttä heikentäviä ja embryotoksisia vaikutuksia. Tiboloni ei ollut teratogeeninen hiirillä tai rotilla. Sillä oli teratogeenista potentiaalia kaneilla lähes keskenmenon aiheuttavina annoksina (ks. kohta 4.6). Tiboloni ei ole genotoksinen *in vivo* -olosuhteissa. Vaikka karsinogeenista vaikutusta havaittiin tietyillä rotta- (maksakasvaimet) ja hiirikannoilla (virtsarakon kasvaimet), havainnon kliininen merkitys on epäselvä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tibelia sisältää seuraavia:

- laktoosimonohydraatti

- mannitoli
- perunatärkkelys
- magnesiumstearaatti
- askorbyylipalmitaatti.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta ja kosteudelta suojattuna.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

Läpinäkyvä läpipainopakkaus (PVC/alumiini). Pakkauskoot: pakkaus sisältää 1, 3 tai 6 läpipainolevyä. Kussakin läpipainolevyssä on 28 tai 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CampusPharma AB  
Karl Gustavsgatan 1A  
411 25 Göteborg  
Ruotsi  
[www.campuspharma.se](http://www.campuspharma.se)

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

33211

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.06.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.08.2020