

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tibocina 2,5 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg tibolonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

yksi tabletti sisältää 71,06 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, litteä, pyöreä tabletti, läpimitaltaan noin 6 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden hoito postmenopausaalisilla 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.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### *Aikuiset ja iäkkäät*

Annos on yksi tabletti vuorokaudessa ilman taukoja. Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

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

Tibolonihoidon aikana ei tule antaa lisäksi erillistä progestiinihoitoa.

#### *Tibocina-hoidon aloittaminen*

Vasomotoristen oireiden hoitoon ja osteoporoosin ehkäisyyn

- Luonnollisen menopaussin jälkeen Tibocina-hoito tulee aloittaa vasta, kun vuodot ovat olleet poissa vähintään 12 kuukautta.
- Kirurgisen menopaussin jälkeen Tibocina-hoito voidaan aloittaa välittömästi.
- Gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) analogien käytön yhteydessä (esim. endometriosisin hoito) Tibocina-hoito voidaan aloittaa välittömästi.

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

#### *Siirtyminen jaksoittaisesta tai jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoidosta*

Siirryttäessä jaksoittaisesta hormonikorvaushoidosta Tibocina tulee aloittaa edeltävän valmisteen käytön päättymistä seuraavana päivänä. Jatkuvasta yhdistelmävalmistehoidosta 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. Tabletin unohtuminen voi lisätä läpäisy- tai tiputteluvuodon mahdollisuutta.

#### *Pediatriset potilaat.*

Ei oleellinen.

#### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit niellään kokonaisina pureskelematta veden tai jonkin muun juoman kanssa, mielellään joka päivä samaan aikaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet**

Tibolonin käyttö tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hoidon riskit ja hyödyt tulee punnita vähintään vuosittain ja Tibocina-hoitoa tulee jatkaa ainoastaan niin kauan kuin hyödyt ylittävät riskit. Näyttö ennenaikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on rajoittunutta. Nuoremmilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, joten hyöty-riskisuhde saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Kunkin naisen kohdalla tulee tehdä huolellinen aivohalvauksen ja rintasyövän riskien arviointi sekä niille naisille, joilla on kohtu tallella, endometriumsyövän riskin arviointi (ks. tiedot alla ja kohta 4.8.) ottaen huomioon naisen

yksilölliset riskitekijät ja huomioiden kummankin syövän ja aivohalvauksen esiintymistiheydet ja ominaisuudet niiden hoitovasteen, sairastavuuden ja kuolleisuuden kannalta.

#### Lääkärintarkastus ja seuranta

- Ennen hormonikorvaushoidon tai tibolonin määräämistä tulee ottaa täydellinen henkilökohtainen ja sukuanamneesi sekä suorittaa sen pohjalta lääkärintarkastus (myös gynekologinen ja rintojen tutkimus) huomioiden myös hoidon vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Hoidon aikana lääkärintarkastus tulee uusia yksilöllisesti sovitetun aikataulun mukaisesti. Naisille tulisi neuvoa minkälaisista rintojen oireista näiden tulisi kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. alla 'Rintasyöpä'). Tutkimukset, sisältäen asianmukaiset kuvantamistutkimukset kuten esim. mammografia, pitäisi tehdä voimassaolevan seulontaohjelman mukaisesti, sovittaen yksilöllisesti.

#### 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 huomattava että erityisesti seuraavat tilat voivat ilmaantua uudelleen tai vaikeutua Tibocina-hoidon aikana:

- Kohdun lihaskasvain (leiomyooma) tai endometriooosi
- Tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- Estrogeenista riippuvan syövän riskitekijät, esim. ensimmäisen asteen sukulaisen rintasyöpä
- Hypertensio
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes, johon liittyy tai on liittymättä verisuonikomplikaatioita
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (voimakas) päänsärky
- Systeminen lupus erythematosus
- Aikaisempi endometriumhyperplasia (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

#### Syyt lopettaa hoito välittömästi

Hoito tulee lopettaa, jos hoidolle havaitaan vasta-aihe tai seuraavissa tilanteissa:

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

#### 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).
- Potilailla, joilla on jokin trombofilinen tila, on suurentunut laskimotromboemboolian riski. Hormonikorvaushoito tai tiboloni saattaa suurentaa tätä riskiä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on näillä potilailla vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Yleisesti tunnettuja laskimotromboemboolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen immobilisaatio, ylipaino (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), raskaus/synnytyksen jälkeinen tila, systeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen yhteydestä laskimotromboemboliaan ei ole yksimielisyyttä.
- Kuten kaikilla postoperatiivisilla potilailla, laskimotromboemboolian estotoimenpiteitä on harkittava leikkauksen jälkeen. Jos elektiiivisen 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 laskimotromboemboliaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun niiden rajoituksia on pohdittu huolellisesti (seulonnassa havaitaan vain osa trombofiliisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoito tai tiboloni on vasta-aiheista, jos potilaalla havaitaan trombofiliinen häiriö, johon liittyy suvuttaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).
- Hormonikorvaushoidon tai tibolonin riski-hyöty-suhde tulee harkita huolellisesti sellaisilla potilailla, jotka jo saavat pysyväisluonteista antikoagulanttihoitoa.
- Jos laskimotromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääke tulee lopettaa. Potilasta tulisi neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos hänelle ilmaantuu tromboemboliaan viittaavia oireita (esim. kivulias jalan turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).
- Epidemiologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin UK:n tietokantaa, laskimotromboembolian 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.

#### Endometriumien hyperplasia ja karsinooma

Satunnaistetuista kontrolloidusta tutkimuksista saatavilla oleva tieto on ristiriitaista, mutta havaintotutkimuksissa on johdonmukaisesti havaittu lisääntynyt endometriumsyöpäriski tibolonia normaalin kliinisen tavan mukaan käyttävillä naisilla (katso myös kohta 4.8). Näissä tutkimuksissa riski lisääntyi, kun käyttöaika pidentyi. Tiboloni lisää endometriumien seinämän 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, jos se alkaa myöhemmin tämän ajan jälkeen tai jos se jatkuu hoidon loputtua. Nainen on lähetettävä gynekologiseen tutkimukseen, johon todennäköisesti sisällytetään endometriumnäyte pahanlaatuisen muutoksen poissulkemiseksi.

#### Rintasyöpä

Todisteet tiboloniin liittyvästä rintasyövän riskistä eivät ole vakuuttavia. The Million Women Study (MWS):ssa rintasyöpäriski oli lisääntynyt merkittävästi, kun käytettiin 2,5 mg annosta. Riski ilmaantui muutaman vuoden käytön aikana ja lisääntyi kun käyttöaika pidentyi, palautuen perustasolle muutaman (korkeintaan 5) vuoden kuluttua hoidon lopettamisesta, katso kohta 4.8. Näitä tuloksia ei pystytty vahvistamaan tutkimuksessa, joka perustui UK:n *the General Practice Research Database* -tietokantaan (GPRD).

#### 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 hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön aikana ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, 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.

#### 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 UK:n GPRD tietokantaa, ei pystytty osoittamaan, että vaihdevuosien jälkeisellä tibolonin käytöllä olisi sydäninfarktilta suojaavaa vaikutusta.

#### Iskeeminen aivohalvaus

Tiboloni lisää iskeemisen aivohalvauksen riskiä ensimmäisestä hoitovuodesta lähtien (katso kohta 4.8). Aivohalvauksen taustariski on vahvasti ikäriippuvainen ja siksi tibolonin vaikutus on suurempi korkeammalla iällä.

#### Muut tilat

- Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.
- Tibocinaa ei ole tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.
- Tibolonihoito 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). 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 nesteretenttiota, 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.
- Tibolonihoito alentaa tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG) ja totaali T4:ää erittäin vähän. Totaali T3-tasot pysyvät muuttumattomina. Tiboloni laskee sukupuolisteroideja sitovan globuliinin (SHBG) määrää, kun taas kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) ja kiertävän kortisolin 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.

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

Koska tiboloni voi lisätä veren fibrinolyttistä aktiivisuutta, antikoagulanttien vaikutus saattaa voimistua. Tämä vaikutus on havaittu varfariinia käytettäessä. Potilaita, joita hoidetaan samanaikaisesti Tibocinalla ja varfariinilla, tulee seurata huolellisesti etenkin Tibocina-hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Varfariinin annosta on sovittava 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.

*In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että tiboloni ja sen metaboliitit voivat estää P450 CYP2C9 -entsyymiä. Suurta varovaisuutta on noudatettava, jos tibolonia käytetään yhdessä muiden CYP2C9 -entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa. Erityisesti tämä on huomioitava kapean terapeuttisen alueen lääkevalmisteilla, kuten varfariini, fenytoiini ja tolbutamidi.

Tibolonin metabolian estymisen tai induktion vaikutusta ei ole tutkittu. Koska tibolonin profiili on monimutkainen sisältäen useita metaboliitteja, joilla on erilaisia vaikutuksia, tibolonin metabolian estymisen tai

induktion vaikutuksia ei voida ennustaa. Seuraavat mahdolliset yhteisvaikutukset on kuitenkin otettava teoreettisella tasolla huomioon:

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

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet voivat lisätä estrogeenien ja progestiinin metaboliaa. Kliinisesti, estrogeenien ja progestiinin lisääntynyt metabolia saattaa johtaa alentuneeseen tehoon ja kohdun vuotoprofiilin muutoksiin.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa tibolonilla on todettu hedelmällisyyttä heikentävä vaikutus (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tibocina-valmisteella ei tiedetä olevan vaikutusta ajokykyyn eikä 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. Hoidon kesto näissä tutkimuksissa vaihteli kahdesta kuukaudesta 4,5 vuoteen. Taulukon 1 haittavaikutukset esiintyivät tilastollisesti merkitsevästi useammin tiboloni- kuin lumelääkehoidon aikana.

**Taulukko 1. Tibolonin haittavaikutukset**

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		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 hiivasienitulehdus Emätinverenvuoto Lantion alueen kipu Kohdunkaulan dysplasia Erite sukuelimistä Vulvovaginiitti	Rintojen epämukavuus Sieni-infektio Emättimen sienitulehdus Nännikipu	
Tutkimukset	Painonnousu Poikkeava Papa-kokeen tulos *		

\* Valtaosa koostui hyvänlaatuisista muutoksista. Kohdunkaulan patologiset muutokset (kohdunkaulan karsinoma) eivät lisääntyneet tibolonilla 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 sumumentuminen 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 huomattavasti 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>Vain estrogeenihoito</b>			
56-65	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)

\* Perustuu lähtötilanteen ilmaantuvuuslukuihin teollisuusmaissa.

*Huom. Rintasyövän taustailmaantuvuus vaihtelee eri EU-maissa, joten myös ylimääräisten rintasyöpätapausten määrä muuttuu samassa suhteessa.*

*# 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 tutkimukseen otettuja naisia ei seulottu endometriumin poikkeavuuksien suhteen lähtötilanteessa ja mikä näin ollen heijastaa kliinistä käytäntöä, osoitettiin suurentunut 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 (katso kohta 4.4).

#### Sepelvaltimotautiriski

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

#### 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 taustariski on voimakkaasti ikäriippuvainen. Siten insidenssin 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 odottaa olevan 4 tapausta 1000 käyttäjää kohti 50–59 vuoden iässä ja 13 tapausta 1000 käyttäjää kohti 60–69 vuoden iässä.

#### Munasarjasyöpä

Hormonikorvaushoito pelkkää estrogeenia tai estrogeeni-progestiini- 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 Women Study) 5 vuotta kestänyt tibolonihoito aiheutti yhden lisätapauksen 2 500:a käyttäjää kohti (ks. kohta 4.4).

#### Laskimotromboemboolian riski

Hormonikorvaushoitoihin liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian (VTE), eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian, suhteellinen riski. VTE:n ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen vuoden aikana hormonikorvaushoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

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

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus/1 000 naista lumelääkeryhmässä/ 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % luottamusväli	Lisätapauksia/1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista
<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

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

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus /1 000 naista lumelääkeryhmässä /5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % luottamusväli	Lisätapauksia /1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista /5 vuotta
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

Muita haittavaikutuksia on raportoitu estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:

- Sappikivitauti
- Ihon ja ihonalaiskudoksen oireet: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- Mahdollinen dementia, jos jatkuva hormonikorvaushoito aloitetaan yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 hyvin vähäistä. Toksisuusoireita ei siten ole odotettavissa, vaikka kerralla otettaisiin useita tabletteja. Akuutti yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja naisilla emätinverenvuotoa. Spesifistä antidootia ei tunneta. Tarvittaessa voidaan antaa oireenmukaista hoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut estrogeenit, ATC koodi: GO3CX01

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

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

#### Klininen tutkimustieto tibolonilla

Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievitys

- Vaihdevuosisoireet lievittyvät yleensä muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Endometriumvaikutukset ja vuodot

- Endometriumhyperplasiaa ja endometriumin syöpää on raportoitu tibolonia käyttävillä potilailla (katso kohdat 4.4 ja 4.8).
- Amenorreaa on raportoitu 12 hoitokuukauden jälkeen 88 prosentilla naisista, jotka käyttivät 2,5 mg tibolonia. Vuotoa ja/tai tiputtelua esiintyi 32,6 prosentilla naisista ensimmäisen 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. 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 vetosuhde oli 0,57; 95 % CI 0,42–0,78).
- Kahden vuoden tibolonihoidon (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 0,7–3,9 % ja koko lantion luuntiheys kasvoi 1,7–3,0 %. 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 1,3–5,1 % ja koko lantiossa 2,9–3,4 %. Niiden naisten osuus, jotka säilyttivät lantion alueen luuntiheyden entisellään tai joilla se kasvoi hoidon aikana, oli 84,7 %.

Rintakudosvaikutukset

- Kliinisissä tutkimuksissa mammografinen tiheys ei ole lisääntynyt tibolonihoitoa saaneilla naisilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta otettuna tiboloni imeytyy suuressa määrin 1-4 tunnin kuluessa. Samanaikainen ruokailu pienentää huippupitoisuutta plasmassa ja hidastaa  $T_{max}$ -arvoa, mutta ei vaikuta estrogeenimetaboliittien AUC -arvoihin.

### Jakautuminen

Tibolonin plasman proteiineihin sitoutumisaste on noin 96 %. Kolmen aktiivisen metaboliitin proteiineihin sitoutumisastetta ei ole tutkittu.

### Biotransformaatio

Tiboloni metaboloituu kolmeksi aktiiviseksi metaboliitiksi, joista yhdellä on progestiini-/androgeenivaikutus ( $\Delta 4$ -metaboliitti) ja kahdella estrogeenivaikutus ( $3\alpha$ -OH- ja  $3\beta$ -OH- metaboliitit). Farmakokineettinen tutkimustieto perustuu pääasiassa estrogeenivaikutuksen omaaviin metaboliitteihin plasman huippupitoisuuksilla. Metaboloivasta entsyymistä ei ole tietoa.

### Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät sappeen ja eliminoituvat ulosteen mukana. Pieni osa erittyy virtsaan.

**Taulukko 6. Farmakokineettiset tunnusluvut tibolonille (2,5 mg)**

	tiboloni		$3\alpha$ -OH-metaboliitti		$3\alpha$ -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
$C_{average}$	---	---	---	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)	---	---	53,23	44,73	16,23	9,20	---	---

SD = single dose; MD = multiple dose

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa tibolonilla oli hedelmällisyyttä ehkäisevä 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 karsinogeenistä vaikutusta nähtiin tietyillä rotan (maksakasvaimet) ja hiiren (virtsarakon kasvaimet) roduilla, havainnon kliininen merkitys on epäselvä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

## **6.1 Apuaineet**

Perunatärkkelys  
Magnesiumstearaatti (kasvipohjainen)  
Askorbylipalmitaatti  
Laktoosimonohydraatti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaukset, joissa viikonpäivät, pakkauskoot 1x28 ja 3x28.  
PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaus, pakkauskoko 1x30.

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**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

31068

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.01.2019