

## PREPARATOMTALE

### 1 LEGEMIDLETS NAVN

Tibolon Orifarm 2,5 mg tabletter

### 2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tablett inneholder: 2,5 mg tibolon.

Hjelpestoff med kjent effekt:

En tablett inneholder 87 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3 LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite til gråhvite flate, runde tabletter som er preget med en "e" på den ene siden.

### 4 KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

- Behandling av symptomer på østrogenmangel hos kvinner mer enn ett år etter menopause.
- Forebygging av osteoporose hos postmenopausale kvinner med høy risiko for fremtidige frakturer som ikke tåler andre legemidler som er godkjent til forebygging av osteoporose, eller hvor disse er kontraindisert (se også pkt 4.4).

Erfaringen med behandling av pasienter over 65 år er begrenset. Beslutningen om å foreskrive tibolon til kvinner bør være basert på en vurdering av hver enkelt pasients samlede risiko, og særlig hos kvinner over 60 år bør den omfatte en vurdering av risiko for slag (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Doseringen er én tablett per dag uten avbrudd. Ingen dosejustering er nødvendig for eldre. Tablettene skal svelges, ikke tygges, med litt vann eller annen drikke, helst på samme tid hver dag. Symptomlindring oppnås vanligvis i løpet av noen få uker, men optimal effekt oppnås ikke før etter minst 3 måneders behandling.

Ved oppstart og videreføring av behandling av postmenopausale symptomer, bør den laveste effektive dosen brukes i kortest mulig periode (se også pkt. 4.4). Forebygging av osteoporose krever langtidsbehandling. Det er ingen restriksjoner på varigheten av behandlingen med Tibolon Orifarm ved anbefalt dose. Et separat progestagen skal ikke tilføyes Tibolon Orifarm-behandlingen.

Valg av behandling:

Ved valg av behandling med Tibolon Orifarm eller annen behandling av postmenopausale kvinner bør det tas hensyn til følgende: indikasjon, akseptabilitet med hensyn til vaginal blødning, potensielle problemer med

stemningsleie eller libido, påvirkning av brystvevet og nytte/-risiko-profilen. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

#### *Oppstart med Tibolon Orifarm*

- Kvinner med en naturlig menopause bør kstarte behandling med Tibolon Orifarm minst 12 måneder etter sin siste naturlige blødning. Hvis behandling med Tibolon Orifarm igangsettes tidligere økes risikoen for irregulær vaginal blødning eller sporblødning.
- Kvinner som gjennomgår en kirurgisk eller kjemisk fremkalt menopause kan starte behandling med Tibolon Orifarm umiddelbart.

Eventuelle uregelmessige/ukontrollerte vaginalblødninger, enten med eller uten hormonerstatningsbehandling, som det ikke finnes noen opplagt årsak til, bør undersøkes for å utelukke malignitet før oppstart med Tibolon Orifarm (se pkt. 4.3).

#### *Bytte fra en sekvensiell eller kontinuerlig kombinert hormonerstatningsbehandling*

Hvis du bytter fra en sekvensiell hormonerstatningsbehandling, bør behandlingen med Tibolon Orifarm starte etter at progestagenfasen er avsluttet. Hvis du skifter fra en kontinuerlig kombinert hormonerstatningsbehandling, kan behandlingen starte når som helst.

#### *Glemt dose*

En glemt dose bør tas så snart du husker det, med mindre det er mer enn 12 timer siden dosen skulle vært tatt. Hvis ikke bør man hoppe over den glemte dosen, og neste dose bør tas til normal tid. Hvis man glemmer en dose, kan dette øke sannsynligheten for intermenstruelle blødninger og sporblødninger.

#### *Pediatrisk populasjon*

Ikke relevant.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Kjent brystkreft, tidligere brystkreft eller mistanke om brystkreft – tibolon økte risikoen for tilbakevending av brystkreft i en placebokontrollert studie
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. livmorkreft)
- Udiagnostisert genital blødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere idiopatisk eller aktiv venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Kjente trombofile lidelser (f.eks protein C-, protein S-, eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4)
- Nylig arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt, slag eller TIA)
- Akutt leversykdom, eller tidligere leversykdom så lenge leverfunksjonstester ikke er tilbake til det normale
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Porfyri

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ved behandling av postmenopausale symptomer bør HRT eller tibolon kun initieres for symptomer som negativt påvirker livskvaliteten. I alle tilfeller bør man foreta en nøyaktig vurdering av risiko og fordeler minst én gang i året, og tibolon bør bare brukes så lenge fordelene oppveier risikoene.

Risikoen for hjerneslag, brystkreft og livmorkreft hos kvinner med intakt livmor (se nedenfor pkt. 4.8) bør nøye vurderes for hver kvinne i lys av kvinnes individuelle risikofaktorer samt frekvensen og

karakteristikkene ved både slag og begge krefttyper, i forhold til kvinnens respons på behandlingen, sykkelighet og dødelighet.

Dokumentasjon av risikoene forbundet med HRT-behandling av prematur menopause er begrenset. Det lave nivået for absolutt risiko for yngre kvinner gjør imidlertid balansen mellom nytte og risiko mer fordelaktig for disse kvinnene enn for eldre kvinner.

#### Medisinsk undersøkelse og oppfølging

Før hormonerstatnings- eller tibolonbehandlingen startes opp eller gjenopptas må pasientens personlige sykehistorie samt familiens sykehistorie gjennomgås. Den fysiske undersøkelsen (inkl. bekken og bryst) bør være rettet mot dette og for å avdekke kontraindikasjoner og advarsler ved bruk. Under behandlingen bør det foretas regelmessige kontroller, tilpasset hver enkelt kvinne. Kvinner bør informeres om at eventuelle forandringer i brystene bør rapporteres til lege eller sykepleier (se "Brystkreft" nedenfor). Undersøkelser, inkludert mammografi, bør utføres i samsvar med godkjent screeningpraksis, tilpasset til hver enkelt pasients kliniske behov.

#### Tilstander som krever overvåkning

Hvis noen av følgende tilstander eller sykdommer har forekommet tidligere og/eller er forverret under graviditet eller tidligere hormonbehandling, må pasienten overvåkes nøye. Det bør tas hensyn til at disse forholdene kan oppstå på nytt eller forverres under behandling med Tibolon Orifarm, spesielt:

- Leiomyom (fibromer i livmoren) eller endometriose
- Tidligere problemer med eller risikofaktorer for tromboemboliske sykdommer (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. arvelig brystkreft, grad 1.
- Hypertensjon
- Leversykdommer (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten karpåvirkning
- Kolelitiase
- Migrene eller (sterk) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otosklerose

#### Årsaker til umiddelbar seponering av behandlingen:

Behandlingen bør seponeres hvis en kontraindikasjon oppdages (se pkt. 4.3), samt i følgende situasjoner:

- Gulsott (icterus) eller svekkelse av leverfunksjonen
- Signifikant økt blodtrykk
- Ny debut av migrenelignende hodepine
- Graviditet

#### Endometriehyperplasi og -karsinom

- Tilgjengelige data fra randomiserte kontrollerte studier er motstridende, men observasjonsstudier har konsekvent vist at kvinner som er foreskrevet tibolon i vanlig klinisk praksis, har økt risiko for å få

diagnosen livmorkreft (se pkt. 4.8). I disse studiene økte risikoen med økende varighet av bruk. Tibolon øker tykkelsen i livmorveggen, noe som måles med transvaginal ultralyd.

- Intermenstruelle blødninger og/eller sporblødninger kan forekomme i løpet av de første månedene av behandlingen (se pkt. 5.1). Kvinner bør rådes til å rapportere eventuelle intermenstruelle blødninger eller sporblødninger dersom de fremdeles oppstår etter 6 måneders behandling, hvis de starter etter den tid, eller hvis de fortsetter etter at behandlingen er avsluttet. Kvinnen bør henvises til gynekologisk undersøkelse, noe som sannsynligvis omfatter endometribiopsi for å utelukke malignitet i livmoren.

### Brystkreft

Den samlede dokumentasjonen tyder på en økt risiko for brystkreft hos kvinner som tar kombinert østrogen-progestagen og muligens også HRT-behandling med kun østrogen, som avhenger av varigheten på HRT-behandlingen.

- En metaanalyse av epidemiologiske studier, inkludert the Million Women Study (MWS), har påvist en signifikant økning i risikoen for brystkreft i forbindelse med bruk av dosen på 2,5 mg. Denne risikoen ble synlig innen 3 års bruk og økte med varigheten av inntak (se pkt. 4.8). Etter avsluttet behandling vil den økte risikoen minske med tiden, og tiden det vil ta å nå baseline avhenger av varigheten av tidligere HRT-bruk. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

Ingen data vedrørende varighet av risikoen etter avsluttet behandling er tilgjengelig for tibolon, men et lignende forløp kan ikke utelukkes.

HRT, særlig behandling med kombinasjon av østrogen og progestagen øker tettheten på mammografiske bilder, noe som kan påvirke radiologisk påvisning av brystkreft negativt (for tibolon, se pkt. 5.1).

### Eggstokkreft

- Eggstokkreft er langt mer sjeldent enn brystkreft. Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling med østrogen alene eller østrogen-progestagen i kombinasjon. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet. Noen andre studier, inkludert WHI-studien (Women's Health Initiative Study), antyder at bruk av kombinasjons HRT-preparater med østrogen og progestagen kan være forbundet med en tilsvarende eller litt lavere risiko (se pkt. 4.8). I MWS-studien (Million Women Study) ble det vist at den relative risikoen for eggstokkreft ved bruk av tibolon var lik risikoen forbundet med bruk av andre typer HRT.

### Venøs tromboembolisme

- Hormonerstatningsbehandling (HRT) er forbundet med en 1,3 til 3 ganger så stor risiko for venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av en slik hendelse er mer sannsynlig i det første året med hormonerstatningsbehandling enn senere (se pkt. 4.8).
- I en epidemiologisk studie der en database fra Storbritannia ble benyttet, var risikoen for VTE forbundet med tibolon lavere enn risikoen forbundet med konvensjonell HRT, men bare en liten del av kvinnene var nåværende brukere av tibolon, og en liten økning i risiko sammenlignet med ingen bruk kan ikke utelukkes.
- Generelle anerkjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme inkluderer bruk av østrogen, høyere alder, større kirurgiske inngrep, større traumer, langvarig immobilisering, fedme (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), graviditet/post partum perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus vedrørende den mulige rollen til åreknuter i venøs tromboembolisme. Som for alle postoperative

pasienter må profylaktiske tiltak vurderes for å forhindre VTE etter operasjonen. Hvis langvarig immobilisering er nødvendig etter en planlagt operasjon, særlig mageoperasjoner eller ortopediske operasjoner i de nedre ekstremiteter, anbefales det at HRT-behandlingen stoppes midlertidig 4 til 6 uker i forveien. Behandlingen bør ikke gjenopptas før pasienten er fullstendig mobilisert igjen.

- Hos kvinner uten VTE i sin sykdomshistorie, men med en person i den nærmeste familien med en sykdomshistorie som omfatter trombose i ung alder, kan screening bli tilbudt etter nøye rådgivning om en slik screenings begrensninger (kun en del av eventuelle trombofile defekter oppdages ved screening). Hvis det oppdages en trombofil defekt som segregerer med trombose hos familiemedlemmer eller hvis defekten er «alvorlig» (f.eks. antitrombin- protein S- eller protein C-mangel, eller en kombinasjon av defekter) er HRT kontraindisert.
- Pasienter med tidligere venøs tromboembolisme eller kjente trombofilitilstander har en økt risiko for venøs tromboembolisme. Hormonerstatningsbehandling eller tibolon kan øke denne risikoen. Hvis pasienten eller nær familie tidligere har hatt tromboembolisme, eller pasienten har hatt flere spontanaborter, bør dette undersøkes for å utelukke predisposisjon for tromboembolisme. Før det er foretatt en grundig vurdering av faktorer for tromboembolisme eller antikoagulerende behandling er startet opp, bør bruken av hormonerstatningsbehandling eller tibolon hos slike pasienter betraktes som kontraindisert (se pkt 4.3). Hos kvinner som allerede får antikoagulerende behandling, må fordeler og ulemper ved hormonerstatningsbehandling eller tibolon vurderes nøye.
- Dersom venøs tromboembolisme utvikles etter at behandlingen er igangsatt, bør legemidlet seponeres. Pasienter bør få beskjed om å kontakte lege umiddelbart dersom de merker mulige symptomer på tromboembolisme (f.eks. smertefulle hevelser i et bein, plutselige brystmerter, dyspné).

#### Koronararteriesykdom (CAD)

- Det foreligger ingen data fra randomiserte kontrollerte studier om beskyttelse mot mykardinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende CAD, som mottok kombinert HRT-behandling med en kombinasjon av østrogen og progestagen eller kun østrogen. I en epidemiologisk studie som brukte GPRD-databasen, ble det ikke funnet noe holdepunkt for beskyttelse mot hjerteinfarkt hos postmenopausale kvinner som fikk tibolon.

#### Iskemisk slag

Tibolon øker risikoen for iskemisk hjerneslag fra det første året av behandlingen (se pkt. 4.8). Baseline-risikoen for hjerneslag avhenger mye av alder, dermed er effekten av tibolon større hos eldre.

#### Andre forhold

- Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.
- Tibolon Orifarm skal ikke brukes som et prevensjonsmiddel.
- Behandling med Tibolon Orifarm gir en markert doseavhengig reduksjon i HDL-kolesterol (fra – 16,7 % med 1,25 mg dose til –21,8 % med 2,5 mg dose etter 2 år). Totale nivåer av triglyserid og lipoprotein (a) ble også redusert. Reduksjonen i totalkolesterol og VLDL-C-nivåer var ikke doseavhengig. Nivåer av LDL-kolesterol var uendret. Den kliniske implikasjonen av disse funnene er ennå ikke kjent.
- Østrogen kan forårsake væskeretensjon, og derfor bør pasienter med hjertedysfunksjon eller nedsatt nyrefunksjon overvåkes nøye. Pasienter med terminal nyresvikt må observeres nøye.

- Kvinner med tidligere hypertriglyseridemi bør følges nøye opp ved behandling med østrogen- eller hormonerstatning, fordi det er rapportert om sjeldne tilfeller av forhøyede plasmatriglyserider som fører til pankreatitt ved østrogenbehandling for disse kvinnene.
- Behandling med Tibolon Orifarm fører til en svært liten nedgang av tyreoidabindende globulin (TBG) og total T4. Nivåene for total T3 er uendret. Tibolon Orifarm reduserer nivået av kjønnsormonbindende globulin (SHBG), mens nivået av kortikosteroidbindende globulin (CBG) og sirkulerende kortisol påvirkes ikke.
- HRT bedrer ikke kognitiv funksjon. Det finnes forskningsresultater som kan indikere en økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som starter med kontinuerlig kombinert HRT-behandling med kun østrogen etter fylte 65 år.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fordi tibolon kan øke fibrinolyttisk aktivitet i blodet, kan dette forsterke effekten av antikoagulerende legemidler. Denne effekten er observert med warfarin. Derfor bør kvinner som behandles med Tibolon Orifarm og warfarin samtidig, overvåkes nøye, spesielt ved oppstart eller seponering av behandling med Tibolon Orifarm. Om nødvendig bør warfarindosen justeres.

Det finnes begrenset informasjon om farmakokinetiske interaksjoner med tibolon. En *in vivo*-studie viste at samtidig behandling med tibolon kan påvirke farmakokinetikken av midazolam, et cytokrom P450 3A4-substrat, til en viss grad. Basert på dette kan interaksjoner også forventes med andre CYP3A4-substrater.

Virkningene av hemming eller induksjon av tibolonmetabolismen er ikke undersøkt. På grunn av stoffenes komplekse profil, inkludert flere metabolitter med forskjellige effekter, kan effekten av hemming eller induksjon av tibolonmetabolismen ikke forutses. Følgende mulige interaksjoner bør imidlertid vurderes på et teoretisk grunnlag:

Metabolisering av østrogen kan økes ved samtidig bruk av legemidler som induserer legemiddelmetaboliserende enzymer, særlig cytokrom P-450-enzymene, slik som antikonvulsiva (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, hydantoin) og antibiotika (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir og nelfinavir er kjent som sterke inhibitorer, men har hvis de brukes sammen med steroidhormoner også induserende egenskaper.

Urtemedisiner som inneholder johannesurt (*hypericum perforatum*) kan indusere metabolismen av østrogen og progestagener. Klinisk kan økt metabolisme av østrogen og progestagener føre til redusert effekt og forandringer i blødningsmønsteret i livmoren.

Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogen, er vist å redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin signifikant ved samtidig administrering på grunn av induksjon av lamotriginglukuronidering. Dette kan redusere anfallskontrollen. Selv om den potensielle interaksjonen mellom hormonsubstitusjonsbehandling og lamotrigin ikke er undersøkt, er det forventet at en lignende interaksjon eksisterer, noe som kan føre til redusert anfallskontroll hos kvinner som tar begge legemidlene samtidig.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Tibolon Orifarm er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Dersom graviditet oppstår under behandling med Tibolon Orifarm, bør behandlingen avbrytes umiddelbart.

Det finnes ingen kliniske data for eksponerte graviteter ved bruk av Tibolon Orifarm. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

### Amming

Tibolon Orifarm er ikke indisert ved amming.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Tibolon Orifarm har ingen, eller kun ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

Denne delen beskriver bivirkninger som ble registrert i 21 placebokontrollerte studier (inkludert LIFT-studien), der 4079 kvinner fikk terapeutiske doser med tibolon (1,25 eller 2,5 mg) og 3476 kvinner fikk placebo. Varigheten av behandlingen i disse studiene strakte seg fra 2 måneder til 4 1/2 år. Tabell 1 viser bivirkninger som oppstod statistisk signifikant hyppigere under behandling med tibolon sammenlignet med placebo.

**Tabell 1 Bivirkninger av tibolon**

| Organsystem                                   | Vanlige<br>(≥1/100 til <1/10)                                                                                                                                                                                          | Mindre vanlige<br>(≥1/1000 til <1/100)                                                |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinale forstyrrelser               | Smerter i nedre del av magen                                                                                                                                                                                           |                                                                                       |
| Hud og underhudssykdommer                     | Økt hårvekst                                                                                                                                                                                                           | Akne                                                                                  |
| Lidelser i kjønnsorganer og<br>brystsykdommer | Utfloed<br>Fortykning av endometrium<br>Postmenopausal blødning<br>Ømme bryster<br>Genital kløe<br>Vaginal Candidiasis<br>Vaginal blødning<br>Bekken smerter<br>Livmorhalsdysplasi<br>Genital utfloed<br>Vulvovaginitt | Ubehag i brystene<br>Soppinfeksjon<br>Vaginal soppinfeksjon<br>Smerter i brystvortene |
| Undersøkelser                                 | Vektøkning<br>Unormal livmorhalsprøve*                                                                                                                                                                                 |                                                                                       |

\* De fleste besto av godartede forandringer. Cervixpatologi (cervikal karsinom) ble ikke økt ved bruk av tibolon sammenlignet med placebo.

Når det gjelder bruk etter markedsføringsstart, er følgende andre bivirkninger observert: svimmelhet, utslett, kløe, seboreisk dermatitt, hodepine, migrene, synsforstyrrelser (inkludert tåkesyn), magebesvær, depresjon, ødem, innvirkning på bevegelsesapparatet som leddsmerter og myalgi og endringer i leverfunksjonsparametere.

### Risiko for brystkreft

- Det har blitt rapportert opp til 2 ganger så stor risiko for å bli diagnostisert med brystkreft hos kvinner som behandles med østrogen-progestagen i mer enn 5 år.
- Den økte risikoen hos brukere av østrogen alene og tibolon, er lavere enn ved østrogen-progestogen kombinasjonsbehandling.
- Risikoene avhenger av behandlingens varighet (se pkt. 4.4).
- Resultatene fra den største randomiserte placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største observasjonsstudien (Million Women Study, MWS) er presentert nedenfor:

**Tabell 2 Million Women Study – Estimert tilleggssisiko for brystkreft etter 5 års bruk**

| Aldersgruppe (år)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ekstra tilfeller* over en periode på 5 år** per 1000 kvinner som aldri har brukt HRT | Relativ risiko %<br>95% KI <sup>#</sup> | Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT, (95 % KI) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HRT med kun østrogen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                      |                                         |                                                                                     |
| 50-65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 9-12                                                                                 | 1,2                                     | 1-2 (0-3)                                                                           |
| <b>Kombinasjoner av østrogen-progestogen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |                                         |                                                                                     |
| 50-65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 9-12                                                                                 | 1,7                                     | 6 (5-7)                                                                             |
| <b>Tibolon</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |                                         |                                                                                     |
| 50-65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 9-12                                                                                 | 1,3                                     | 3 (0-6)                                                                             |
| <p>* Tallene kommer fra forekomstdata fra en rekke land. Vær oppmerksom på at bakgrunnsforekomsten varierer mellom ulike EU-land, noe som betyr at også antallet ekstra tilfeller av brystkreft kan variere.</p> <p>** Hentet fra basisforekomst (forekomstrater) i industriland</p> <p><sup>#</sup>Denne beregningen av overall risikoratio inkluderer 5 års behandling og vil øke med økt behandlingstid. Relativ risiko er ikke konstant, men vil øke med behandlingens varighet.</p> <p>KI = konfidensintervall</p> |                                                                                      |                                         |                                                                                     |

#### Risiko for livmorkreft

##### Postmenopausale kvinner med intakt livmor

- Risikoen for livmorkreft er ca. 5 tilfeller per 1000 kvinner med intakt livmor som ikke bruker HRT eller tibolon.
- Den randomiserte, placebokontrollerte studien som inkluderte kvinner som ikke hadde vært screenet for eventuelle avvik i livmoren ved baseline, og dermed var representativt for klinisk praksis, viste høyest risiko for livmorkreft, (LIFT-studien, med en gjennomsnittsalder på 68 år). I denne studien ble det ikke diagnostisert noen tilfeller av livmorkreft i placebogruppen (n = 1,773) etter 2,9 år, sammenliknet med 4 tilfeller av livmorkreft i tibolongruppen (n = 1,746). Dette tilsvarer en diagnose på 0,8 ekstra tilfeller av livmorkreft for hver 1000. kvinne som brukte tibolon i ett år i denne studien (se pkt. 4.4).

#### Risiko for ovarialkreft

- Bruk av HRT med kun østrogen eller HRT med kombinert østrogen-progestogen har vært forbundet med en svak økning i risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4). En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling sammenliknet med kvinner som aldri har brukt hormonell substitusjonsbehandling (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56). Blant kvinner i alderen 50-54 år som bruker hormonell substitusjonsbehandling over en 5 års -periode, vil omtrent 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5-års periode.

I Million Women Study resulterte 5 års bruk av tibolon i ett ekstra tilfelle per 2500 brukere (se pkt. 4.4).

#### Risiko for venøs tromboemboli

- HRT er forbundet med 1,3 til 3 ganger så stor relativ risiko for å utvikle venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av dette er mer sannsynlig i det første året som HRT brukes (se pkt 4.4). Resultatene fra WHI-studiene presenteres her:

**Tabell 3 WHI-studier – Ekstra risiko for VTE gjennom 5 års bruk**

| Aldersspenn (år)                                       | Forekomst per 1000 kvinner i placeboarm i løpet av 5 år | Relativ risiko og 95 % KI | Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| <i>Kun østrogen tatt oralt*</i>                        |                                                         |                           |                                       |
| 50-59                                                  | 7                                                       | 1,2 (0,6-2,4)             | 1 (-3 - 10)                           |
| <i>Kombinasjon av østrogen- progestagen tatt oralt</i> |                                                         |                           |                                       |
| 50-65                                                  | 4                                                       | 2,3 (1,2-4,3)             | 5 (1 -13)                             |

\*Studie av kvinner uten livmor

#### Risiko for koronar hjertesykdom

- Risikoen for koronar hjertesykdom er litt høyere hos kvinner som bruker HRT med kombinert østrogen-progestogen og som er over 60 år (se pkt. 4.4). Det er ingen dokumentasjon som tyder på at risikoen for hjerteinfarkt ved bruk av tibolon er annerledes enn risikoen med annen HRT.

#### Risiko for iskemisk slag

- En randomisert, kontrollert studie som gikk over 2,9 år har estimert en 2,2-ganger økning i risikoen for hjerneslag hos kvinner (gjennomsnittsalder på 68 år) som brukte 1,25 mg tibolon (28/2249) sammenliknet med placebo (13/2257). Flertallet (80 %) av hjerneslagene var iskemiske.
- Baseline-risikoen for hjerneslag var sterkt aldersavhengig. Dermed er baselineforekomsten over en 5-årsperiode anslått å være 3 per 1000 kvinner i alderen 50–59 år og 11 per 1000 kvinner i alderen 60–69 år.
- Når det gjelder kvinner som bruker tibolon i 5 år, er antallet ekstra tilfeller forventet å bli om lag 3 per 1000 brukere i alderen 50–59 år og 13 per 1000 brukere i alderen 60–69 år.
- Den relative risikoen er ikke aldersavhengig, men siden basislinjen avhenger sterkt av alder vil den generelle risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alderen (se pkt. 4.4).

| <b>Tabell 4 WHI-studier kombinert – Ekstra risiko for iskemisk slag * gjennom 5 års bruk</b><br>Aldersspenn (år) | Forekomst per 1000 kvinner i placeboarm i løpet av 5 år | Relativ risiko og 95 % KI | Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere i løpet av 5 år |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|
| 50-59                                                                                                            | 8                                                       | 1,3 (1,1-1,6)             | 3 (1-5)                                               |

\*det ble ikke differensiert mellom iskemisk og hemoragisk slag

Andre bivirkninger er rapportert i forbindelse med østrogen-progestagen-behandling:

- Galleblæresykdom
- Hud- og underhudssykdommer: kloasme, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
- Mulig demens etter fylte 65 år (se pkt. 4.4)

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Tibolons akutte toksisitet hos dyr er lav. Toksiske symptomer er dermed ikke forventet å oppstå selv når flere tabletter eller kapsler tas samtidig. I tilfeller av akutt overdosering kan kvalme, oppkast og vaginale blødninger hos kvinner forekomme. Det finnes ingen spesifikke antidoter. Symptomatisk behandling kan gis dersom det er nødvendig.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre østrogener, ATC-kode: G03CX01.

Etter oral administrering metaboliseres tibolon raskt til tre sammensetninger som alle bidrar til den farmakodynamiske profilen til tibolon. To av disse metabolittene ( $3\alpha$ -OH-tibolon og  $3\beta$ -OH-tibolon) har østrogenlignende virkning, mens den tredje metabolitten (delta4-isomeren til tibolon) har progeston- og androgenlignende virkninger.

Tibolon Orifarm erstatter redusert østrogenproduksjonen hos postmenopausale kvinner og lindrer menopausale symptomer. Tibolon Orifarm forhindrer beintap etter menopausen eller ooforektomi.

#### In vitro-studier:

In vitro-studier tyder på at tibolon har vevsselektive effekter, på grunn av lokal metabolisme og lokale effekter på enzymsystemer.  $\Delta^4$ -isomeren dannes hovedsakelig i endometrievev og i brystet, tibolon hemmer sulfataseenzymet og reduserer dermed nivåene av 3-OH-tibolon-metabolitter i dette vevet. Den kliniske relevansen av disse studiene er ikke kjent (se pkt. 4.8).

#### Informasjon fra klinisk studie av tibolon:

- Lindring av østrogenmangelsymptomer
  - Lindring av menopausale symptomer skjer normalt i løpet av de første ukene av behandlingen.
- Effekter på endometriet og blødningsmønstre
  - Det har blitt rapportert om endometriehyperplasi og livmorkreft hos pasienter som behandles med tibolon (se pkt. 4.4 og 4.8).
  - Uteblitt menstruasjon har vært rapportert hos 88 % av kvinner som bruker 2,5 mg tibolon etter 12 måneders behandling. Intermenstruell blødning og/eller sporblødninger er rapportert hos 32,6 % av

kvinnene i løpet av de første 3 månedene av behandlingen, og hos 11,6 prosent av kvinnene etter 11–12 måneders bruk.

- Forebygging av osteoporose
  - Østrogenmangel ved overgangsalder er knyttet til en økende beinomsetning og reduksjon i beinmasse. Effekten av østrogener på benmineraltetthet avhenger av dosen. Beskyttelsen synes å være effektiv så lenge behandlingen pågår. Etter seponering av hormonerstatningsbehandling tapes beinmassen like fort som hos ubehandlede kvinner.
  - I LIFT-studien var det færre nye vertebrale frakturer hos kvinner (gjennomsnittsalder 68 år) ved bruk av tibolon sammenlignet med placebo i løpet av de tre årene med behandling (ITT: odds ratio for tibolon mot placebo 0,57, 95 % KI [0,42, 0,78]).
  - Etter 2 års behandling med tibolon (2,5 mg) var økningen i beinmineraltetthet (BMD) i korsryggen på  $2,6 \pm 3,8$  %. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller økte beinmineraltettheten i korsryggen under behandlingen, var 76 %. En annen studie bekreftet disse resultatene.
  - Tibolon (2,5 mg) har også hatt en effekt på beinmineraltettheten i hofter. I én av studiene var økningen etter 2 år på  $0,7 \pm 3,9$  % for lårhals og  $1,7 \pm 3,0$  % for totalhofte. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller økte beinmineraltettheten i hofteregionen under behandlingen, var 72,5 %. En annen studie viste at økningen etter 2 år var  $1,3 \pm 5,1$  % for lårhalsen og  $2,9 \pm 3,4$  % for totalhofte. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller økte beinmineraltettheten i hofteregionen under behandlingen, var 84,7 %.
- Effekter på brystet
  - I kliniske studier økte ikke mammografitettheten hos kvinner som ble behandlet med tibolon sammenlignet med placebo.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tibolon metaboliseres til tre aktive metabolitter, én med progestogen-/androgeneffekter (delta4-metabolitt) og to med østrogeneffekter (3 $\alpha$ -OH- og 3 $\beta$ -OH metabolitter). Den farmakokinetiske dokumentasjon er primært basert på østrogenmetabolitter ved maksimalt plasmanivå.

Tibolon absorberes i stor grad innen 1–4 timer etter oral administrering. Samtidig inntak av mat reduserer  $C_{maks}$  og forsinket  $T_{maks}$ , men påvirker ikke AUC-verdier for østrogenmetabolitter. Tibolons proteinbindingsnivå er på ca. 96 %. Proteinbindingsnivået for de tre aktive metabolitter er ikke undersøkt.

Metabolittene utskilles i gallen og elimineres i avføringen. En liten del skilles ut i urinen. Det finnes ingen informasjon om det metaboliserende enzymet.

### Farmakokinetiske parametere for tibolon (2,5 mg)

|                    | Tibolon |      | 3 $\alpha$ -OH-metabolitt |       | 3 $\beta$ -OH-metabolitt |      | $\Delta$ 4-isomer |      |
|--------------------|---------|------|---------------------------|-------|--------------------------|------|-------------------|------|
|                    | ED      | MD   | ED                        | MD    | ED                       | MD   | ED                | MD   |
| $C_{maks}$ (ng/ml) | 1,37    | 1,72 | 14,23                     | 14,15 | 3,43                     | 3,75 | 0,47              | 0,43 |
| $C_{gjennomsnitt}$ | 1.88    |      |                           |       |                          |      |                   |      |

|                                  | Tibolon |      | 3 $\alpha$ -OH-metabolitt |       | 3 $\beta$ -OH-metabolitt |      | $\Delta$ 4-isomer |      |
|----------------------------------|---------|------|---------------------------|-------|--------------------------|------|-------------------|------|
|                                  | ED      | MD   | ED                        | MD    | ED                       | MD   | ED                | MD   |
| T <sub>maks</sub> (t)            | 1,08    | 1,19 | 1,21                      | 1,15  | 1,37                     | 1,35 | 1,64              | 1,65 |
| T <sub>1/2</sub> (t)             |         |      | 5,78                      | 7,71  | 5,87                     |      |                   |      |
| C <sub>min</sub> (ng/ml)         |         |      |                           | 0,23  |                          |      |                   |      |
| AUC <sub>0-24</sub><br>(ng/ml/h) |         |      | 53,23                     | 44,73 | 16,23                    | 9,20 |                   |      |

ED = enkeltdose, MD = multidose

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier hadde tibolon antifertilitets- og embryotoksiske virkninger i kraft av dets hormonelle egenskaper. Tibolon hadde ingen teratogen effekt på mus og rotter. Det er vist teratogent potensial i kanin (se pkt. 4.6). Tibolone er ikke gentoksisk under *in vivo*-forhold. Selv om en karsinogen effekt ble sett i enkelte stammer hos rotter (leversvulster) og mus (svulster i blæren), er den kliniske relevansen av dette usikker.

## 6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpestoffer:

Potetstivelse  
Magnesiumstearat  
Askorbylpalmitat  
Laktosemonohydrat

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

2 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Må ikke oppbevares over 25 °C. Legg blisteret i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Al blister i pakker på 28, 30, 3 x 28, 3 x 30 tabletter.  
PVC/PVDC/Al blister med kalenderbrett i pakker på 28 og 3 x 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

## 7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15

DK-5260 Odense S  
Danmark  
info@orifarm.com

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

2,5mg: 08/6402

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

12.08.2010 / 29.01.2015

**10. OPPDATERINGSDATO**

21.11.2023