

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tibolinia 2,5 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg tibolon.

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat ongeveer 71,25 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot witachtige, vlakke, ronde tabletten met een diameter van ongeveer 6 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij vrouwen meer dan één jaar na de menopauze.

Bij alle vrouwen moet de beslissing om tibolon voor te schrijven worden gebaseerd op een evaluatie van het totale risico van de patiënte en vooral bij 60-plussers moet rekening worden gehouden met het risico op een cerebrovasculair accident (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen en ouderen*

De dosis is één tablet per dag zonder onderbreking. Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij ouderen. Bij het starten en voortzetten van een behandeling van postmenopauzale symptomen moet de laagste efficiënte dosering gedurende een zo kort mogelijke tijd (zie ook rubriek 4.4) worden gebruikt. Er mag geen apart progestageen worden toegevoegd bij behandeling met Tibolinia.

##### *Starten van Tibolinia*

- Vrouwen die een natuurlijke menopauze vertonen, mogen de behandeling met Tibolinia pas starten 12 maanden na de laatste natuurlijke bloeding.
- Vrouwen met een chirurgische menopauze kunnen de behandeling met Tibolinia onmiddellijk starten.

Een onregelmatige/onvoorziene vaginale bloeding tijdens of zonder hormonale substitutietherapie (HST) waarvoor er geen duidelijke verklaring is, moet worden onderzocht om maligniteit uit te sluiten voor de start van Tibolinia (zie rubriek 4.3).

#### *Overschakeling van een sequentieel of continu gecombineerd HST-preparaat*

Bij overschakeling van een sequentieel HST-preparaat moet de behandeling met Tibolinia worden gestart de dag na voltooiing van het vorige schema. Bij het overschakelen van een continu gecombineerd HST-preparaat mag de behandeling onverschillig wanneer worden gestart.

#### *Gemiste dosis*

Een gemiste dosis moet worden ingenomen zodra de patiënte het zich herinnert tenzij ze al meer dan 12 uur over tijd is. In dat laatste geval moet ze de gemiste dosis overslaan en moet ze de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip innemen. Een dosis overslaan kan de waarschijnlijkheid van doorbraakbloeding en spotting verhogen.

#### *Pediatrische patiënten*

Niet van toepassing.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten moeten worden ingeslikt zonder te kauwen, met wat water of een andere drank, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Zwangerschap en borstvoeding
- Bekende, voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker - Tibolinia verhoogde het risico op recidief van borstkanker in een placebogecontroleerde studie.
- Bekende of vermoeden van oestrogeenafhankelijke maligne tumoren (bijv. endometriumkanker)
- Ongediagnosticeerde genitale bloeding
- Onbehandelde endometriumhyperplasie
- Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Bekende trombofiele aandoening (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recente arteriële trombo-embolie (bijv. angina pectoris, myocardinfarct, beroerte of TIA)
- Acute leverziekte of een geschiedenis van leverlijden zolang de leverfunctietests nog niet normaal zijn geworden.
- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Porfyrie

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

- Bij de behandeling van postmenopauzale symptomen mag tibolon alleen worden gestart voor symptomen die negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen minstens jaarlijks zorgvuldig worden geëvalueerd en mag tibolon alleen worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen het risico.

- De aanwijzingen met betrekking tot de risico's geassocieerd met HST bij de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. Door het geringe absolute risico bij jongere vrouwen kan de balans voordelen/risico's bij deze vrouwen gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.
- De risico's op cerebrovasculair accident, borstkanker en bij vrouwen met een intacte baarmoeder endometriumkanker (zie verder en rubriek 4.8) moeten bij elke vrouw afzonderlijk zorgvuldig worden geëvalueerd in het licht van haar individuele risicofactoren en rekening houdende met de frequentie en de kenmerken van beide kankers en CVA wat de respons op behandeling, morbiditeit en mortaliteit betreft.

#### Medisch onderzoek en follow-up

- Voor een HST wordt gestart of hervat, moet een volledige anamnese van de persoonlijke of familiale medische voorgeschiedenis worden afgenomen. Op grond daarvan en op grond van de contra-indicaties en waarschuwingen voor gebruik moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd (met inbegrip van een onderzoek van het bekken en de borsten). Tijdens de behandeling worden periodieke check-ups aanbevolen. De frequentie en de aard van die check-ups moeten bij elke vrouw afzonderlijk worden aangepast. Vrouwen moeten de raad krijgen om veranderingen in hun borsten te rapporteren aan hun arts of verpleegkundige (zie verder "Borstkanker"). Onderzoeken met inbegrip van een mammografie moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de thans aanvaarde screeningpraktijken, aangepast volgens de klinische noden van het individu.

#### Conditie die supervisie vergen

Als de vrouw één van de volgende condities vertoont of vertoond heeft en/of als één van die condities verergerd is tijdens een zwangerschap of vroegere hormonale behandeling, moet de patiënte nauwgezet worden gevolgd. Er moet rekening mee worden gehouden dat die condities weer de kop kunnen opsteken of kunnen verergeren tijdens behandeling met Tibolinia, vooral:

- leiomyoom (baarmoederfibromen) of endometriose
- risicofactoren voor trombo-embolie (zie verder)
- risicofactoren voor oestrogenafhankelijke tumoren, bijv. eerstegraads verwante met borstkanker
- hypertensie
- leveraandoeningen (bijv. leveradenoom)
- diabetes mellitus met of zonder vaatlijden
- cholelithiase
- migraine of (ernstige) hoofdpijn
- systemische lupus erythematosus
- een geschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- epilepsie
- astma
- otosclerose

#### Redenen om de behandeling onmiddellijk stop te zetten:

De behandeling moet worden stopgezet als er een contra-indicatie wordt ontdekt en in de volgende situaties:

- geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- significante stijging van de bloeddruk
- eerste optreden van migraineachtige hoofdpijn
- zwangerschap

#### Endometriumkanker

- De beschikbare gegevens van gerandomiseerde gecontroleerde studies zijn tegenstrijdig. Observatieve studies hebben echter consistent laten zien dat vrouwen die tibolon kregen voorgeschreven in de normale klinische praktijk, een verhoogd risico hebben op

endometriumkanker (zie ook rubriek 4.8). In deze studies nam het risico toe naarmate de behandeling langer duurde. Transvaginale echo's laten zien dat met tibolon de endometriumwand dikker wordt.

- Bij vrouwen met een intacte baarmoeder stijgt het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom als oestrogenen alleen worden toegediend gedurende lange tijd. De gerapporteerde stijging van het risico op endometriumkanker bij vrouwen die alleen oestrogenen gebruiken, is 2- tot 12-maal hoger dan bij vrouwen die er geen gebruiken, afhankelijk van de duur van de behandeling en de dosering van het oestrogeen (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico nog minstens 10 jaar verhoogd blijven.
- Cyclische toevoeging van een progestageen gedurende minstens 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of een continue gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen bij vrouwen zonder hysterectomie voorkomen het verhoogde risico dat wordt gezien bij een HST met alleen oestrogenen.
- Tijdens de eerste maanden van de behandeling kunnen doorbraakbloedingen en spotting optreden. Als er een doorbraakbloeding of spotting optreedt na enige tijd behandeling of aanhoudt na stopzetting van de behandeling, moet de reden daarvan worden gezocht. Daarvoor kan een endometriumbiopsie vereist zijn om endometriumkanker uit te sluiten.
- Ongehinderde oestrogeenstimulatie kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in de residuele foci van endometriose. Derhalve moet de toevoeging van progestagenen aan oestrogeenvervangingstherapie worden overwogen bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan vanwege endometriose, als reeds bekend is dat ze residuele endometriose hebben.

### Borstkanker

Een meta-analyse van epidemiologische onderzoeken, waaronder de Million Women Study (MWS), wijzen op een significant verhoogd risico op borstkanker bij gebruik van de 2,5 mg dosis. Dit risico treedt na 3 jaar gebruik en neemt toe met de duur van het gebruik (zie rubriek 4.8). In deze onderzoeken werd gezien dat na het stoppen met HST het extra risico weer afnam. De tijd die nodig was voordat het extra risico weer was verdwenen hing af van de duur van het HST gebruik. Wanneer langer dan 5 jaar HST werd gebruikt, kon het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

Voor tibolon zijn geen gegevens over het risico na stoppen beschikbaar, maar een soortgelijk patroon kan niet worden uitgesloten.

### Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Uit de Million Women Study bleek dat het relatieve risico voor ovariumcarcinoom bij gebruik van tibolon vergelijkbaar was met het risico bij gebruik van andere soorten HST.

### Veneuze trombo-embolie

- HST verhoogt het risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie, met factor 1,3 tot 3. De kans op optreden van een dergelijke complicatie is groter tijdens het eerste jaar van HST dan later (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een bekende trombofilie lopen een hoger risico op VTE, en HST of tibolon kan dat risico nog verhogen. Daarom is een HST gecontra-indiceerd bij die patiënten (zie rubriek 4.3).
- Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote operatie, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), zwangerschap/postpartale periode,

systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE.

- Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen worden overwogen om VTE na een operatie te voorkomen. Als de patiënte na electieve chirurgie lang zal worden geïmmobiliseerd, wordt aanbevolen om de HST of tibolon zo mogelijk 4 tot 6 weken op voorhand tijdelijk te onderbreken. De behandeling mag pas worden hervat als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.
- Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraads verwante met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd kan een screening worden uitgevoerd na zorgvuldige counseling over de beperkingen ervan (bij de screening wordt slechts een beperkt percentage van de trombofiele defecten achterhaald). Als een trombofiele defect wordt ontdekt dat samenhangt met trombose bij familieleden, of als het defect 'ernstig' is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie of een combinatie van defecten), is een HST of tibolon gecontra-indiceerd.
- Bij vrouwen die al een chronische behandeling met anticoagulantia krijgen, moet de risicobatenverhouding van gebruik van HST of tibolon zorgvuldig worden geëvalueerd.
- Als een VTE optreedt na het starten van de behandeling, moet het geneesmiddel worden stopgezet. De patiënten moeten onmiddellijk contact opnemen met hun arts als ze een mogelijk symptoom van trombo-embolie opmerken (bijv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn in de borstkas, dyspneu).
- In een epidemiologische studie uitgaande van een Britse gegevensbank was het risico op VTE in samenhang met tibolon lager dan het risico bij gebruik van een klassieke HST, maar slechts een klein percentage van de vrouwen gebruikte op dat ogenblik tibolon en een lichte toename van het risico in vergelijking met niet-gebruiksters kan niet worden uitgesloten.

### Coronairlijden (CL)

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies hebben geen aanwijzingen opgeleverd van bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaand coronairlijden die een HST met een combinatie van oestrogenen en progestagenen of met oestrogenen alleen kregen.

In een epidemiologische studie uitgaande van de GPRD werden geen aanwijzingen gevonden van bescherming tegen myocardinfarct bij postmenopauzale vrouwen die tibolon kregen.

Gerandomiseerde gecontroleerde gegevens duiden niet op een verhoogd risico op CL bij gehysterectomiseerde vrouwen die oestrogenmonotherapie gebruiken.

### Ischemisch CVA

De oestrogenmonotherapie en oestrogen-progestageencombinatietherapie worden geassocieerd met een tot 1,5-voudige toename van het risico op ischemische beroerte. Het risico van hemorragische beroerte wordt niet verhoogd tijdens het gebruik van HST.

Tibolon verhoogt het risico op ischemisch CVA vanaf het eerste jaar van behandeling (zie rubriek 4.8). Het onderliggende risico op CVA hangt sterk af van de leeftijd. Het effect van tibolon is dan ook hoger op hogere leeftijd.

### Andere condities

- Tibolinia 2,5 mg tabletten is niet bestemd voor contraceptief gebruik.
- Een behandeling met Tibolinia 2,5 mg tabletten resulteert in een sterke, dosisafhankelijke daling van de HDL-cholesterol (van -16,7% met een dosering van 1,25 mg tot -21,8% met een dosering van 2,5 mg na 2 jaar). Ook de totale triglyceriden en de lipoproteïne (a)-spiegels daalden. De daling van de totale cholesterol en de VLDL-C-spiegel was niet dosisafhankelijk. De LDL-cholesterolconcentratie veranderde niet. De klinische implicatie van die bevindingen is niet bekend.
- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken en daarom moeten patiënten met hart- of nierproblemen zorgvuldig worden geobserveerd.

- Vrouwen met een voorafbestaande hypertriglyceridemie moeten nauwgezet worden gevolgd tijdens een oestrogeensubstitutie therapie of HST aangezien er zeldzame gevallen van sterke stijging van de plasmatriglyceriden leidende tot pancreatitis zijn gerapporteerd bij behandeling met oestrogenen in die setting.
- Behandeling met tibolon resulteert in een zeer lichte daling van de spiegel van thyroïd binding globulin (TBG) en de totale T4-spiegel. De totale T3-spiegel verandert niet. tibolon verlaagt de concentratie van sex hormone-binding globulin (SHBG), terwijl de concentratie van corticoid binding globulin (CBG) en de circulerende cortisolspiegel niet worden beïnvloed.
- HST verbetert de cognitieve functie niet. Er zijn wat aanwijzingen van een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die een continue gecombineerde HST of HST met alleen oestrogenen beginnen te gebruiken na de leeftijd van 65 jaar.

#### Tibolinia bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien tibolon de fibrinolytische activiteit in het bloed kan verhogen, zou het het effect van anticoagulantia kunnen versterken. Dat effect werd waargenomen met warfarine. Daarom moeten vrouwen die tegelijkertijd worden behandeld met Tibolinia en warfarine nauwgezet worden gevolgd, vooral bij het starten of stopzetten van een behandeling met Tibolinia. Zo nodig moet de dosering van warfarine worden aangepast.

Er is beperkte informatie over farmacokinetische interacties met tibolon. In een *in-vitro* studie werd aangetoond dat gelijktijdige behandeling met tibolon matige invloed kan hebben op de farmacokinetiek van midazolam, een substraat voor cytochroom P450 3A4. Op grond daarvan zijn interacties te verwachten met andere CYP3A4-substraten.

Gegevens over het metabolisme *in vitro* wijzen erop dat tibolon en zijn metabolieten CYP2C9, een P450-iso-enzym, kunnen remmen. Grote voorzichtigheid is geboden bij combinatie van tibolon en andere geneesmiddelen die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd. Dat geldt vooral voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte zoals warfarine, fenytoïne en tolbutamide.

De effecten van remming of inductie van het metabolisme van tibolon werden niet onderzocht. Gezien het complexe profiel van de substantie met onder meer verscheidene metabolieten met verschillende effecten kan het effect van remming of inductie van het metabolisme van tibolon niet worden voorspeld. Theoretisch moeten de volgende potentiële interacties in beschouwing worden genomen:

- Enzyminducerende verbindingen zoals barbituraten, carbamazepine, hydantoïnes en rifampicine kunnen het metabolisme van tibolon verhogen en aldus het therapeutische effect ervan versterken.
- Kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen induceren.

Klinisch kan een verhoogd metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een geringer effect en veranderingen van het profiel van baarmoederbloedingen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vruchtbaarheid

In dieronderzoek verminderde tibolon de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3)

#### Zwangerschap

Tibolon is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als een zwangerschap optreedt tijdens behandeling met Tibolinia, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Er zijn geen klinische gegevens over aan tibolon blootgestelde zwangerschappen. Uit dieronderzoek is

reproductietoxiciteit gebleken. Tibolon was teratogeen bij konijnen (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend.

#### Borstvoeding

Tibolinia is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tibolinia heeft voor zover bekend geen effecten op de alertheid en de concentratie.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Deze rubriek beschrijft de bijwerkingen die werden geregistreerd in 21 placebogecontroleerde studies (waaronder de LIFT-studie) bij 4.079 vrouwen die therapeutische doseringen (1,25 of 2,5 mg) tibolon kregen, en 3.476 vrouwen die een placebo kregen. De duur van behandeling in die studies ging van 2 maanden tot 4,5 jaar. Tabel 1 toont de bijwerkingen die statistisch significant vaker zijn opgetreden tijdens behandeling met tibolon dan met de placebo.

**Tabel 1 Bijwerkingen van tibolon**

MedDRA systeem-/orgaanklasse	Vaak $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$
Maag-darmstelselaandoeningen	Pijn in de onderbuik	
Huid- onderhuidaandoeningen	Abnormale haargroei	Acne
Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen	Vaginaal verlies Verdikking van het endometrium Postmenopauzale bloeding Gevoelige borsten Genitale jeuk Vaginale candidiase Vaginale bloeding Bekkenpijn Baarmoederhalsdysplasie Genitaal verlies Vulvovaginitis	Ongemak in de borsten Schimmelinfectie Vaginale mycose Tepelpijn
Onderzoeken	Gewichtstoename Abnormaal cervixuitstrijkje*	

\* Meestal betrof het goedaardige veranderingen. De incidentie van cervix-aandoeningen (cervixcarcinoom) was niet hoger met tibolon dan met de placebo.

Tijdens het postmarketinggebruik werden nog andere bijwerkingen waargenomen zoals: duizeligheid, huiduitslag, jeuk, seborroïsche dermatitis, hoofdpijn, migraine, gezichtsstoornissen (met inbegrip van wazig zicht), gastro-intestinale last, depressie, oedeem, effecten op de spieren en het skelet zoals gewrichtspijn en spierpijn en verandering van de leverfunctieparameters.

### Risico op borstkanker

- Bij vrouwen die een combinatie van oestrogenen en progestagenen innemen gedurende meer dan 5 jaar, wordt tot 2x vaker een diagnose van borstkanker gesteld.
- Een verhoogd risico bij gebruikers van *alleen oestrogenen* en tibolon is aanzienlijk lager dan bij vrouwen die een combinatie van *oestrogenen en progestagenen* gebruiken.
- Het risico hangt af van de duur van gebruik (zie rubriek 4.4).
- De resultaten van de grootste epidemiologische studie (MWS) worden gepresenteerd.

**Tabel 2: Million Women Study - geraamd extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik**

Leeftijdsspreiding (in jaar)	Aantal extra gevallen per 1.000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt, tijdens een periode van 5 jaar*	Risicoverh & 95% BI#	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (95% BI)
<b>HST met alleen oestrogenen</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Combinatie van oestrogenen en progestagenen</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
<b>Tibolon</b>			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
*Met verwijzing naar de baseline incidentie in ontwikkelde landen #Totale risicoverhouding. De risicoverhouding is niet constant, maar zal stijgen met de duur van gebruik.			

**Tabel 3 VS WHI-studies – extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik**

Leeftijdsspreiding (in jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep tijdens een periode van 5 jaar	Risicoverhouding & 95% BI	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (95% BI)
<b>CEE alleen oestrogeen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*3
<b>CEE+MPA oestrogeen &amp; progestageen‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ Wanneer de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voor aanvang van de studie, werd er geen verhoogd risico waargenomen gedurende de eerste 5 jaar van de behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruiksters.

### Risico op endometriumkanker

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 op de 1.000 vrouwen met een baarmoeder die geen HST of tibolon gebruiken.

Een verhoogd risico op endometriumkanker werd waargenomen in de gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin vrouwen werden opgenomen die bij de start van de studie niet werden gescreend op afwijkingen van het endometrium (LIFT-studie, gemiddelde leeftijd 68 jaar). Die



studie weerspiegelt dus de klinische praktijk. In die studie werden na 2,9 jaar geen gevallen van endometriumkanker gediagnosticeerd in de placebogroep (n = 1.773) tegen 4 gevallen van endometriumkanker in de tibolongroep (n = 1.746). Dat stemt overeen met een diagnose van 0,8 extra gevallen van endometriumkanker per 1.000 vrouwen die gedurende één jaar tibolon hadden gebruikt in die studie (zie rubriek 4.4).

#### Risico op coronairlijden

Het risico op coronairlijden neemt licht toe bij vrouwen ouder dan 60 jaar die een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen gebruiken (zie rubriek 4.4). Er zijn geen aanwijzingen dat het risico op myocardinfarct met tibolon verschilt van het risico met andere vormen van HST.

#### Risico op ischemisch cerebrovasculair accident

- Het relatieve risico op ischemisch cerebrovasculair accident hangt niet af van de leeftijd of de duur van gebruik, maar aangezien het onderliggende risico sterk leeftijdsgebonden is, zal het totale risico op ischemisch CVA bij vrouwen die HST of tibolon gebruiken stijgen met de leeftijd, zie rubriek 4.4.
- In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie van 2,9 jaar werd het risico op CVA bij vrouwen (gemiddelde leeftijd 68 jaar) die 1,25 mg tibolon (28/2.249) gebruiken, vergeleken met dat in de placebogroep (13/2.257). Meestal (80%) betrof het een ischemisch CVA.
- Het onderliggende risico op CVA is sterk leeftijdsafhankelijk. De basale incidentie over een periode van 5 jaar wordt geraamd op 3 per 1.000 vrouwen van 50-59 jaar en 11 per 1.000 vrouwen van 60-69 jaar.
- Het aantal extra gevallen bij vrouwen die tibolon gebruiken gedurende 5 jaar, zal allicht ongeveer 4 per 1.000 gebruiksters van 50-59 jaar zijn en 13 per 1.000 gebruiksters van 60-69 jaar.

**Tabel 4 Bijkomend risico op ischemische beroerte\* gedurende 5 jaar gebruik**

Leeftijdsspreiding (in jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep tijdens een periode van 5 jaar	Risicoratio & 95% BI	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (95% BI)
50-59	8	1,3 (1,1- 1,6)	3 (1-5)

\*Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en hemorragisch cerebrovasculair accident.

#### Risico van veneuze trombo-embolie

- HST gaat gepaard met een 1,3- tot 3-maal hoger relatief risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. De kans op optreden van een dergelijke complicatie is hoger tijdens het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies worden gepresenteerd:

**Tabel 5 WHI-studies - extra risico op VTE tijdens 5 jaar gebruik**

Leeftijdsspreiding (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in placebogroep over 5 jaar	Risicoverhouding en 95% BI	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters
Alleen orale oestrogenen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Combinatie van oestrogenen en progestagenen per os			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\*Studie bij vrouwen zonder baarmoeder

#### Ovariumcarcinoom

Gebruik van oestrogeen monotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95%-CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Uit de Million Women Study bleek dat, wanneer tibolon 5 jaar gebruikt wordt, dit resulteerde in 1 extra geval per 2.500 gebruiksters (zie rubriek 4.4).

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd in verband met een oestrogeen en oestrogeen-progestageenbehandeling:

- Galblaaslijden
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Waarschijnlijke dementie als HST wordt gestart boven de leeftijd van 65 jaar (zie rubriek 4.4)

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

De acute toxiciteit van tibolon bij dieren is zeer laag. Daarom worden geen toxische symptomen verwacht, zelfs als er meerdere tabletten tegelijkertijd worden ingenomen. In geval van een acute overdosering kunnen nausea, braken en vaginaal bloedverlies bij vrouwen optreden. Er is geen specifiek antidotum bekend. Zo nodig kan een symptomatische behandeling worden gegeven.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: andere oestrogenen

ATC-code: G03CX01

Na orale toediening wordt tibolon snel gemetaboliseerd tot drie verbindingen, die alle bijdragen tot het farmacodynamische profiel van Tibolinia 2,5 mg tabletten. Twee van die metabolieten (3 $\alpha$ -OH-tibolon en 3 $\beta$ -OH-tibolon) hebben oestrogene activiteiten, terwijl de derde metaboliet (delta4-isomeer van tibolon) progestagene en androgene activiteiten heeft.

Tibolinia 2,5 mg tabletten compenseert het verlies van oestrogeenproductie bij postmenopauzale

vrouwen en verlicht de menopauzale symptomen. Tibolinia 2,5 mg tabletten voorkomt het botverlies na de menopauze of een ovariëctomie.

#### Informatie van klinische studies met tibolon:

Verlichting van symptomen van oestrogeendeficiëntie

- Over het algemeen verminderen de menopauzale symptomen al na enkele weken behandeling.

Effecten op het endometrium en bloedingspatroon

- Er zijn gevallen gerapporteerd van endometriumhyperplasie en endometriumkanker bij patiënten die werden behandeld met tibolon (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Amenorroe werd gerapporteerd bij 88% van de vrouwen die 2,5 mg tibolon gebruikten, na 12 maanden behandeling. Doorbraakbloeding en/of spotting werden gerapporteerd bij 32,6% van de vrouwen tijdens de eerste 3 maanden behandeling en bij 11,6% van de vrouwen na 11-12 maanden gebruik.

Effecten op de borsten

- In klinische studies was de mammografische dichtheid niet hoger bij vrouwen die werden behandeld met tibolon, dan bij de vrouwen die werden behandeld met een placebo.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Tibolon wordt goed geabsorbeerd binnen 1-4 uur na orale toediening. Gelijktijdige consumptie van voedsel verlaagt de  $C_{max}$  en verhoogt de  $t_{max}$ , maar heeft geen effect op de AUC-waarden van oestrogene metabolieten.

### Distributie

De eiwitbinding van tibolon is ongeveer 96%. De mate van eiwitbinding van de drie actieve metabolieten werd niet onderzocht.

### Biotransformatie

Tibolon wordt gemetaboliseerd tot drie actieve metabolieten, één met progestagene/androgene effecten (delta4-metabooliet) en twee met oestrogene effecten (3 $\alpha$ -OH- en 3 $\beta$ -OH-metabolieten). De farmacokinetische documentatie is hoofdzakelijk gebaseerd op de oestrogene metabolieten bij de piekplasmaconcentraties.

Er is geen informatie over het metaboliserende enzym.

### Eliminatie

De metabolieten worden uitgescheiden in de gal en geëlimineerd in de feces. Een klein gedeelte wordt in de urine uitgescheiden.

### **Farmacokinetische parameters van tibolon**

	<b>Tibolon</b>		<b>3<math>\alpha</math>-OH-metabooliet</b>		<b>3<math>\beta</math>-OH-metabooliet</b>		<b><math>\Delta</math>4- isomeer</b>	
	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
$C_{gemiddeld}$				1,88				
$T_{max}$ (uur)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65

T <sub>1/2</sub> (uur)			5,78	7,71	5,87			
C <sub>min</sub> (ng/ml)				0,23				
AUC <sub>0-24</sub> (ng/ml.uur)			53,23	44,73	16,23	9,20		

SD=eenmalige dosis, MD=meerdere doses

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoek verminderde tibolon de vruchtbaarheid en had het embryotoxische activiteiten gezien zijn hormonale eigenschappen. Tibolon was niet teratogeen bij muizen en ratten. Het vertoonde een teratogeen potentieel bij konijnen bij een dosis die bijna een abortus veroorzaakte (zie rubriek 4.6). Tibolon is in *in-vivo*condities niet genotoxisch. Hoewel een carcinogeen effect werd gezien bij bepaalde ratten- (levertumoren) en muizenstammen (blaastumoren), is de klinische relevantie daarvan niet duidelijk.

## 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Aardappelzetmeel

Magnesiumstearaat (plantaardig)

Ascorbylpalmitaat

Lactosemonohydraat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

30 maanden

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pvc/pvdc/Al-kalenderblisterverpakking in verpakkingen met 1x 28, 3x28 en 6x28 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tibolinia 2,5 mg tabletten: BE456871

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/03/2014.

Datum van laatste verlenging: 30/01/2018.

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 11/2020