

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Semplreluna 2,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg van tibolon.

Hulpstof met bekend effect: lactose. Elke tablet bevat 69,44 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten. Ronde, witte tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsuppletie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen, meer dan één jaar na de menopauze.

- Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een hoog risico op toekomstige breuken die intolerant zijn voor andere goedgekeurde geneesmiddelen voor de preventie van osteoporose, of voor wie deze producten gecontra-indiceerd zijn.

Bij alle vrouwen dient de beslissing om tibolon voor te schrijven gebaseerd te zijn op een beoordeling van de risicofactoren van de individuele patiënt. Vooral bij vrouwen ouder dan 60 jaar dient deze beslissing een beoordeling van het risico op een cerebrovasculair accident te omvatten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is één tablet per dag. Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen.

De aanbevolen startdosering voor de behandeling van climacterische symptomen is één 2,5 mg tablet per dag.

Bij het opstarten en voortzetten van de behandeling van postmenopauzale symptomen moet de laagste werkzame dosis voor de kortste duur worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4). Het is niet nodig om een apart progestageen toe te voegen aan de behandeling met Semprreluna.

Beginnen met Semprreluna

In het geval van een natuurlijke menopauze mag de behandeling met Semprreluna pas ten minste 12 maanden na de laatste menstruatie beginnen. In het geval van een chirurgische menopauze (d.w.z. ovariëctomie), kan de behandeling met Semprreluna direct beginnen.

Voordat met Semprreluna begonnen wordt, dient iedere onregelmatige/onverwachte vaginale bloeding, al dan niet gedurende HST, onderzocht te worden om maligniteiten uit te sluiten (zie rubriek 4.3).

Overstappen van conventionele hormoonsuppletie therapie

Als wordt overgestapt van een sequentiële hormoonsuppletie therapie, dan kan de behandeling met Sempreluna ten vroegste 12 maanden na de laatste menstruatie beginnen.

In het geval van een chirurgische menopauze (d.w.z. ovariëctomie), kan de behandeling met Sempreluna direct beginnen.

Als wordt overgestapt van een continu gecombineerde hormoonsuppletie therapie, dan kan de behandeling met Sempreluna op elk gewenst tijdstip beginnen.

Gemiste dosis

Een gemiste dosis kan worden ingenomen zodra dat wordt opgemerkt, tenzij het meer dan 12 uur te laat is. In het laatste geval dient de gemiste tablet te worden overgeslagen en de volgende dosis op het normale tijdstip te worden ingenomen. Het vergeten van een dosis kan de kans op een doorbraakbloeding of spotting verhogen.

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Sempreluna bij pediatrische patiënten is niet gerechtvaardigd.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten moeten worden ingeslikt met wat water of een andere vloeistof, bij voorkeur steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (tibolon) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en lactatie
- Aanwezigheid of vermoeden van borstkanker, of verleden van borstkanker. In een placebogecontroleerde studie werd het risico op het terugkeren van borstkanker verhoogd door tibolon.
- Aanwezigheid of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumkanker)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Verleden van idiopathische veneuze trombo-embolie of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Bekende trombofiele aandoeningen (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie; zie rubriek 4.4)
- Verleden van een trombo-embolische aandoening
- Verleden van arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA) of “transient ischaemic attack” (TIA)).
- Acute leveraandoening of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Porfyrie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag de behandeling met tibolon alleen worden ingezet voor symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten minste jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en de behandeling met tibolon mag alleen voortgezet worden zolang de voordelen opwegen tegen de

risico's.

Het risico op een cerebrovasculair accident, op borstkanker en, bij vrouwen met een intacte uterus, op endometriumkanker dient voor iedere vrouw zorgvuldig te worden beoordeeld (zie ook hieronder en in rubriek 4.8). Daarbij dient rekening te worden gehouden met de individuele risicofactoren, de frequentie en de eigenschappen van borstkanker, endometriumkanker en CVA, waarbij de reactie op de behandeling, morbiditeit en mortaliteit in overweging moet worden genomen (zie ook hieronder en in rubriek 4.8).

Bewijs betreffende de risico's die geassocieerd worden met HST of tibolon bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Maar vanwege het lage absolute risico bij jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen gunstiger zijn dan voor oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/follow-up

Voordat met HST wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch- en borstonderzoek) dient plaats te vinden afgaande op deze anamnese, de contra-indicaties en de voorzorgsmaatregelen. Tijdens de behandelingsperiode worden geregelde controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel worden aangepast. Aan de vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts of verpleegkundige (zie 'Borstkanker' hieronder) moeten raadplegen. Periodiek onderzoek, met inbegrip van mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de klinische behoefte van de individuele vrouw.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien een van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Sempreluna, in het bijzonder bij:

- leiomyomen (baarmoederfibroom) of endometriose
- een voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoeningen of de aanwezigheid van risicofactoren (zie verder)
- aanwezigheid van risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren (bv. borstkanker bij een eerstegraads familielid)
- hypertensie
- leveraandoeningen (bv. leveradenoom)
- cholelithiasis
- diabetes mellitus met of zonder vaatcomplicaties
- migraine of (ernstige) hoofdpijn
- systemische lupus erythematoses
- een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- epilepsie
- astma
- otosclerose

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

De hormoonsuppletie therapie dient onmiddellijk te worden gestaakt indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- icterus of verslechtering van de leverfunctie
- significante stijging van de bloeddruk
- het voor het eerst optreden van migraineachtige hoofdpijn

Endometriumhyperplasie en -kanker

De beschikbare gegevens van gerandomiseerde gecontroleerde studies zijn tegenstrijdig. Observationele studies hebben echter consistent laten zien dat vrouwen die tibolon kregen voorgeschreven in de normale klinische praktijk, een verhoogd risico hebben op endometriumkanker (0,8 extra gevallen van endometriumkanker per 1000 vrouwen die tibolon gebruiken gedurende één jaar) (zie 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.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen tijdens de eerste maanden van de behandeling (zie ook rubriek 5.1). Vrouwen dienen het advies te krijgen om contact met hun arts op te nemen als na 6 maanden behandeling nog steeds doorbraakbloedingen of spotting optreden of als deze beginnen na deze periode of aanhouden na het beëindigen van de behandeling. De vrouw dient dan verwezen te worden voor een gynaecologisch onderzoek. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopt moet worden genomen om maligniteit uit te kunnen sluiten.

Borstkanker

Een meta-analyse van epidemiologische onderzoeken, waaronder de Million Women Study (MWS), wijzen op een significant verhoogd risico op mammacarcinoom bij gebruik van de 2,5 mg dosis. Dit risico treedt op 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 Women's Health Initiative (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

- Oestrogeenmonotherapie of gecombineerde HST (oestrogeen + progestageen) is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST behandeling dan hierna (zie rubriek 4.8). In een epidemiologische studie die gebruikmaakte van een database in het Verenigd Koninkrijk, was het risico op VTE bij gebruik van tibolon lager dan bij gebruik van conventionele HST, maar een licht verhoogd risico in vergelijking met geen gebruik kan niet uitgesloten worden.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van VTE of bekende trombofilie hebben een verhoogde kans op VTE. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).
- Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn: gebruik van oestrogenen, oudere leeftijd, zware chirurgische ingrepen, langdurige immobilisatie, ernstige obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartum periode, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE. Zoals bij alle postoperatieve patiënten dient zorgvuldig aandacht te worden besteed aan profylactische maatregelen om VTE na chirurgie te voorkomen. Wanneer na electieve chirurgie (met name abdominale of orthopedische chirurgie van de onderste ledematen) langdurige immobilisatie volgt, dient overwogen te worden de HST zo mogelijk 4 tot 6 weken vóór de ingreep te onderbreken en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

- Patiënten zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraadsfamilielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kunnen een screening aangeboden krijgen na een zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd). Als er een trombofiele aandoening is geïdentificeerd die bij familieleden gepaard gaat met trombose of als de aandoening ‘ernstig’ is (bijvoorbeeld antithrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST of tibolon gecontra-indiceerd.
- Bij vrouwen die reeds met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling met HST of tibolon te worden gemaakt.
- Als zich een VTE ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de toediening van de medicatie gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact met hun arts moeten opnemen als potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten

Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die een gecombineerde HST of oestrogeenmonotherapie kregen. In een epidemiologische studie met gebruik van de GPRD, werd geen bewijs gevonden van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij postmenopauzale vrouwen die tibolon gebruikten.

Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

Tibolon verhoogt het risico op een ischemisch cerebrovasculair accident vanaf het eerste jaar van de behandeling (zie rubriek 4.8). Het risico op cerebrovasculair accident is sterk leeftijdsafhankelijk en daarom is het effect van tibolon groter op hogere leeftijd.

Overige aandoeningen

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

Sempreluna is geen anticonceptiemiddel.

Behandeling met Sempreluna resulteert in een duidelijke dosisafhankelijke afname van HDL-cholesterol (van 16,7% bij een 1,25 mg dosis tot 21,8% bij een 2,5 mg dosis na 2 jaar). De totale triglyceriden en lipoproteïne (a) namen ook af. De afname van totaal cholesterol en VLDL-cholesterol was niet dosisafhankelijk. De LDL-cholesterolspiegels waren onveranderd. De klinische implicatie van deze bevindingen is nog niet bekend.

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten derhalve goed worden geobserveerd.

Vrouwen met een vooraf bestaande hypertriglyceridemie nauwlettend gevolgd worden tijdens oestrogeenmonotherapie of HST, omdat bij vrouwen met deze afwijking die oestrogeenbehandeling krijgen, in zeldzame gevallen een sterke toename van de plasmatriglyceriden werd gerapporteerd die kan leiden tot pancreatitis.

Behandeling met Sempreluna resulteert in een zeer kleine afname van de serumspiegel van het thyroxine bindend globuline (TBG) en totaal T4. De T3 waarden blijven onveranderd. Sempreluna leidt tot verlaging van sexhormoonbindend globuline (SHBG), maar de corticoïdbindend globuline (CBG) en cortisolspiegels blijven onveranderd.

Het gebruik van HST geeft geen verbetering van de cognitieve functies. Er is enige indicatie van hoger risico van waarschijnlijke dementie bij vrouwen die na de leeftijd van 65 jaar beginnen met een continue gecombineerde HST of oestrogenmonotherapie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat tibolon de fibrinolytische activiteit in het bloed kan verhogen, kan het effect van anticoagulantia versterkt zijn. Dit effect is aangetoond met warfarine. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gelijktijdig gebruik van tibolon en anticoagulantia, in het bijzonder bij het opstarten of stoppen van een gelijktijdige behandeling met tibolon. Dosisaanpassing van warfarine kan noodzakelijk zijn.

Er is beperkte informatie beschikbaar over farmacokinetische interacties met tibolon. Een *in vivo* studie laat zien dat gelijktijdige behandeling met tibolon de farmacokinetiek van het cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-substraat midazolam enigszins beïnvloedt. Dit betekent dat geneesmiddeleninteracties met andere CYP 3A4-substraten kunnen worden verwacht. CYP3A4-inducerende stoffen, zoals barbituraten, carbamazepine, hydantoïnen en rifampicine, kunnen het metabolisme van tibolon versnellen en daarmee het therapeutisch effect negatief beïnvloeden.

Fytotherapeutische preparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen via CYP3A4 het metabolisme van oestrogenen en prostagenen induceren. Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een verminderd effect en veranderingen in het uterine bloedingpatroon.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Sempreluna is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Indien tijdens de behandeling met Sempreluna zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van zwangerschappen die blootgesteld zijn aan Sempreluna. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tibolon/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Sempreluna mag niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Het potentiële risico voor de mens is onbekend. In dierstudies had tibolon een anti-fertiele werking (zie rubriek 5.3).

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

Sempreluna heeft, voor zover bekend, geen invloed op de alertheid en het concentratievermogen.

4.8 Bijwerkingen

Deze rubriek beschrijft de bijwerkingen die werden geregistreerd tijdens 21 placebogecontroleerde studies (waaronder de LIFT-studie) bij 4079 vrouwen die therapeutische doses van tibolon (1,25 of 2,5 mg) kregen, en 3476 vrouwen die een placebo kregen. De duur van de behandeling in deze studies varieerde van 2 maanden tot 4,5 jaar. De volgende bijwerkingen (zie tabel 1) kwamen statistisch significant vaker voor tijdens behandeling met tibolon dan met een placebo.

Tabel 1: Bijwerkingen van Sempreluna

Systeem/orgaanklassen	Vaak ≥1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1000, < 1/100
Maag-darmstelselaandoeningen	Bekkenpijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Abnormale haargroei	Acne
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaginale afscheiding Verdikking van de endometriumwand Postmenopauzale hemorragie Borstgevoeligheid Genitale pruritus Vaginale candidiasis Vaginale bloeding Bekkenpijn Cervicale dysplasie Genitale afscheiding Vulvovaginitis	Gevoelige borsten Schimmelinfectie Vaginale mycose Tepelpijn
Onderzoeken	Gewichtstoename Abnormaal cervixuitstrijkje*	

*De meerderheid bestond uit goedaardige veranderingen. Cervixpathologie (cervixkanker) was niet getoegenomen met tibolon in vergelijking met placebo.

Nadat dit geneesmiddel in de handel werd gebracht, zijn ook andere bijwerkingen waargenomen zoals duizeligheid, huiduitslag, pruritus, vette huid, hoofdpijn, migraine, gezichtsstoornissen (zoals troebel zien), gastro-intestinale klachten, depressie, oedeem, effecten op de spieren en het skeletspierweefsel zoals gewrichtspijn en spierpijn en veranderingen van de leverfunctieparameters.

Borstkanker

Een tot twee maal hoger risico op de diagnose van borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling hebben gebruikt.

Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met oestrogeen monotherapie of tibolon is lager dan voor gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties.

De hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).

De resultaten van de grootste epidemiologische studie (MWS) zijn hieronder gepresenteerd.

Tabel 2: Million Women study (MWS) - geschat extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Extra gevallen per 1000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt over een periode van 5 jaar	Risicoverhouding & 95% BI#	Extra gevallen per 1000 vrouwen die HST hebben gebruikt over een periode van 5 jaar (95 % BI)
HST op basis van oestrogeenmonotherapie			
50-65	9 tot 12	1,2	1-2 (0 tot 3)
Oestrogeen-progestageen combinatietherapie			
50-65	9 tot 12	1,7	6 (5 tot 7)
Tibolon			
50-65	9 tot 12	1,3	3 (0 tot 6)

#Totale risicoverhouding. De risicoverhouding is niet constant, maar zal stijgen met de duur van gebruik.

Endometriumkanker

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 gevallen per 1000 vrouwen met een intacte uterus die geen HST of tibolon gebruiken.

In de gerandomiseerde placebogecontroleerde studie waarin vrouwen werden opgenomen die niet vooraf gescreend waren op afwijkingen van het endometrium, zoals in de klinische praktijk, werd het hoogste risico op endometriumkanker waargenomen (LIFT-studie, gemiddelde leeftijd van 68 jaar). In deze studie werden na 2,9 jaar geen gevallen van endometriumkanker gerapporteerd in de placebogroep (n = 1773) in vergelijking tot 4 gevallen van endometriumkanker in de tibolongroep (n = 1746). Dit komt overeen met een diagnose van 0,8 extra gevallen van endometriumkanker per 1000 vrouwen die tijdens deze studie gedurende een jaar tibolon hebben gebruikt (zie rubriek 4.4).

Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

Het relatieve risico op een ischemisch cerebrovasculair accident is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het absolute risico op een cerebrovasculair accident (CVA) in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA bij vrouwen die HST of tibolon gebruiken toenemen met het ouder worden, zie rubriek 4.4.

In een 2,9 jaar durende gerandomiseerde gecontroleerde studie werd een 2,2-voudige verhoging van het risico op CVA geschat bij vrouwen (gemiddelde leeftijd 68 jaar) die 1,25 mg tibolon gebruikten (28/2249) ten opzichte van placebo (13/2257). De meerderheid (80%) van de CVA's waren ischemisch.

Het risico op CVA is sterk leeftijdsafhankelijk. De incidentie over een periode van 5 jaar wordt geschat op 3 per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 59 jaar en op 11 per 1000 vrouwen in de leeftijd van 60 tot 69 jaar.

Bij vrouwen die gedurende 5 jaar tibolon gebruiken, bedraagt het te verwachten aantal extra gevallen ongeveer 4 per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 59 jaar en 13 per 1000 vrouwen in de leeftijd van 60 tot 69 jaar.

Andere bijwerkingen zijn gerapporteerd in verband met oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie:

Ovariumcarcinoom

- Gebruik van oestrogeenmonotherapie 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 2000 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 2000 de diagnose ovariumcarcinoom. Uit de Million Women Study bleek dat, wanneer tibolon 5 jaar gebruikt wordt dit resulteerde in 1 extra geval per 2500 gebruiksters (zie rubriek 4.4).
- HST met oestrogeen alleen of gecombineerd oestrogeen-progestageen HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie, dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. Het optreden van een dergelijk voorval is waarschijnlijker tijdens het eerste jaar van HST dan later (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies worden hieronder weergegeven:

Tabel 3: WHI-studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risicoverhouding & 95% BI	Extra gevallen per 1000 vrouwen die een HST hebben gebruikt
Orale oestrogeen monotherapie*			
50 tot 59	7	1,2 (0,6 tot 2,4)	1 (-3 tot 10)
Orale oestrogeen-progestageen combinatietherapie			
50 tot 59	4	2,3 (1,2 tot 4,3)	5 (1 tot 13)

* Studie bij vrouwen zonder uterus

- Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd bij gebruiksters ouder dan 60 jaar bij gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4). Er is geen bewijs dat het risico op een myocardinfarct met tibolon anders is dan met andere HST behandelingen
- Galblaasaandoeningen
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Waarschijnlijke dementie bij een leeftijd boven 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

De acute toxiciteit van tibolon bij dieren is zeer gering. Bij acute overdosering kunnen misselijkheid, braken en, bij vrouwen, vaginaal bloedverlies optreden.

Aanpak

Er is geen specifieke behandeling bekend. Zonodig kan symptomatisch worden behandeld.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Sempreluna bij pediatrie patiënten is niet gerechtvaardigd. Daarom zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urogenitaal systeem (inclusief geslachtshormonen), ATC-code: G03CX01

Werkingsmechanisme

Na orale toediening wordt tibolon snel omgezet in 3 metabolieten, die alle bijdragen aan de farmacodynamische effecten van Sempreluna. Twee metabolieten (3 α -OH-tibolon en 3 β -OH-tibolon) hebben een oestrogene activiteit, terwijl de derde metaboliet (Δ^4 -isomeer van tibolon)

progestagene en androgene activiteiten heeft.

Farmacodynamische effecten

Sempreluna compenseert het verlies aan eigen oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten. Sempreluna voorkomt botverlies na de menopauze of na ovariëctomie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

- Verlichting van de symptomen die verband houden met oestrogeendeficiëntie
 - Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt vanaf de eerste weken van de behandeling.
- Effecten op het endometrium en het bloedingsprofiel
 - Er zijn gevallen van endometriumhyperplasie en endometriumkanker gerapporteerd bij vrouwen die behandeld waren met tibolon (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
 - Na 12 maanden behandeling werd bij 88% van de vrouwen behandeld met de 2,5 mg dosis amenorroe. Bij de vrouwen behandeld met de 2,5 mg dosis had 32,6% tijdens de eerste 3 maanden en 11,6% na 11 à 12 maanden gebruik last van doorbraakbloedingen en/of spotting.
- Preventie van osteoporose
 - De oestrogeendeficiëntie bij de menopauze gaat gepaard met een verhoogde botomzetting en een afname van de botmassa. De bescherming blijkt doeltreffend te zijn zolang als de behandeling wordt voortgezet. Na de stopzetting van HST gaat de botmassa verloren aan een snelheid die vergelijkbaar is met deze bij onbehandelde vrouwen.
 - In de LIFT-studie zorgde tibolon tijdens de 3 jaar behandeling voor een afname van het aantal vrouwen (gemiddelde leeftijd van 68 jaar) met nieuwe wervelfracturen in vergelijking met placebo (ITT: tibolon ten opzichte van placebo odds ratio: 0,57; 95% BI: 0,42 – 0, 78).
 - Na 2 jaar behandeling met Tibolon (2,5 mg) was de toename van de botmineraaldichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom $2,6 \pm 3,8$ %. 76 % van de behandelde vrouwen behield of recupereerde de BMD in de lumbale zone tijdens de behandeling. Een tweede studie heeft deze resultaten bevestigd.
 - Sempreluna (2,5 mg) had ook een effect op de BMD van de heup. In een studie was de toename na 2 jaar $0,7 \pm 3,9$ % voor de femurhals en $1,7 \pm 3,0$ % voor de totale heup. 72,5 % van de vrouwen behield of recupereerde de BMD in de zone van de heup tijdens de behandeling. Een tweede studie heeft aangetoond dat de toename na 2 jaar $1,3 \pm 5,1$ % was voor de femurhals en $2,9 \pm 3,4$ % voor de totale heup. 84,7 % van de vrouwen behield of recupereerde de BMD in de zone van de heup tijdens de behandeling.
- Effecten op de borsten
 - In klinische studies was de mammografische dichtheid niet toegenomen bij vrouwen die behandeld werden met tibolon in vergelijking met placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt tibolon snel en bijna volledig geabsorbeerd.

Distributie en biotransformatie

Door het snelle metabolisme, zijn de plasmaspiegels van tibolon erg laag. De plasmaspiegels van de Δ^4 -isomeer van tibolon zijn ook erg laag. Daarom konden sommige farmacokinetische parameters niet bepaald worden. Maximale plasmaspiegels van de 3α -OH- en 3β -OH-metabolieten zijn hoger, maar er treedt geen accumulatie op.

Tabel 4: Farmacokinetische parameters van Sempreluna 2,5 mg

	Tibolon		3α -OH-metaboliet		3β -OH-metaboliet		Δ^4 -isomeer	
	ED	MD	ED	MD	ED	MD	ED	MD

C_{\max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
$C_{\text{gemiddeld}}$	-	-	-	1,88	-	-	-	-
T_{\max} (uur)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (uur)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
C_{\min} (ng/ml)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
AUC ₀₋₂₄ (ng/ml.uur)	-	-	52,23	44,73	16,23	9,20	-	-

ED = eenmalige dosis; MD = meermalige dosissen

Eliminatie

Tibolon wordt voornamelijk uitgescheiden in de vorm van geconjugeerde (meestal gesulfateerde) metabolieten. Een gedeelte van de toegediende stof wordt uitgescheiden in de urine, maar het meeste wordt geëlimineerd via de faeces. Voedselopname heeft geen significant effect op de mate van absorptie.

De farmacokinetische parameters van tibolon en zijn metabolieten blijken niet afhankelijk te zijn van de nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies had tibolon een anti-fertiele en embryotoxische werking die werd veroorzaakt door de hormonale eigenschappen. Tibolon was niet teratogeen bij muizen en ratten. Het liet een teratogeen vermogen zien bij konijnen bij doses die net geen abortus veroorzaken (zie rubriek 4.6). Tibolon is niet genotoxisch onder *in vivo* condities. Hoewel een carcinogeen effect gezien werd bij bepaalde rattenstammen (levertumoren) en muizenstammen (blaastumoren), is de klinische relevantie hiervan onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

De tabletten Sempreluna 2,5 mg bevatten maïszetmeel, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat, ascorbylpalmitaat en lactose monohydraat.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten Sempreluna 2,5 mg zijn verpakt in blisterverpakking bestaande uit een film van transparant PVC en gekleurde aluminium op de zijde van de strip die in contact komt met de tabletten.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: kartonnen doos met 1, 3 en 6 blisterstrips van 28 witte tabletten met telkens 2,5 mg tibolon.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE302775

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/09/2007
Datum van laatste hernieuwing: 22/02/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring: 01/2023