

## 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 gebroken witte, ronde, platte tabletten met een diameter van ongeveer 6 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen, meer dan een jaar na de menopauze.

Het besluit om tibolon voor te schrijven dient gebaseerd te zijn op een beoordeling van de risicofactoren van de individuele patiënt. Vooral bij vrouwen boven de 60 dient een beoordeling van het risico op een cerebrovasculair accident (CVA) te worden meegenomen in dit besluit (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. Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen. Voor de aanvangs- en onderhoudsdosering voor de behandeling van postmenopauzale symptomen dient de laagst effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden (zie ook rubriek 4.4). Het is niet nodig om een apart progestageen toe te voegen aan de behandeling met Tibolinia 2,5 mg.

##### *Beginnen met Tibolinia 2,5 mg*

- Vrouwen met een natuurlijke menopauze dienen de behandeling met Tibolinia 2,5 mg tabletten pas ten minste 12 maanden na de laatste menstruatie te beginnen.
- In het geval van een chirurgische menopauze kan de behandeling met Tibolinia 2,5 mg tabletten onmiddellijk beginnen.

Iedere onregelmatige/ongeplande vaginale bloeding, al dan niet gedurende de behandeling met hormoonsuppletietherapie (HST), waarvan de oorzaak niet duidelijk is, dient onderzocht te worden voordat met Tibolinia begonnen wordt (zie rubriek 4.3).

*Overschakelen van een sequentieel of continue gecombineerd HST-preparaat*

Bij vrouwen die overstappen van een sequentiële HST dient de behandeling met Tibolinia te starten op de dag direct na afronding van de voorafgaande behandeling. Bij vrouwen die overstappen van een continue gecombineerde HST kan de behandeling op elk gewenst moment starten.

#### *Gemiste dosis*

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

#### *Pediatrische patiënten*

Niet van toepassing.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen te worden ingenomen zonder te kauwen, met wat water of een andere vloeistof, bij voorkeur steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Zwangerschap en borstvoeding
- Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker; In een placebogecontroleerde studie werd het risico op het terugkeren van borstkanker verhoogd door Tibolinia 2,5 mg tabletten
- Aanwezigheid of vermoeden van oestrogeenafhankelijke kwaadaardige tumoren (bijv. endometriumkanker)
- Genitale bloeding waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde endometriumhyperplasie
- Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Bekende trombofilie-aandoeningen (bijv. proteïne C, proteïne S, of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bijv. angina pectoris, myocardinfarct, CVA of TIA)
- Acute leveraandoening of een voorgeschiedenis van een leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Porfyrie

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

- Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen dient een behandeling met tibolon alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Er dient periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van tibolon gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.
- Bewijs met betrekking tot de risico's die gepaard gaan met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Vanwege het lage absolute risico bij jongere vrouwen kan de balans tussen voordelen en risico's voor deze vrouwen echter gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.
- Het risico op een CVA, borstkanker en endometriumkanker (zie hieronder en rubriek 4.8) dient voor iedere vrouw zorgvuldig te worden beoordeeld. Daarbij dient rekening te worden gehouden met de individuele risicofactoren en de frequentie en eigenschappen van borst-, endometriumkanker en CVA, met betrekking tot de reactie op de behandeling, morbiditeit en mortaliteit.

#### Medisch onderzoek en 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 bekken- en borstonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel wordt aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts of verpleegkundige (zie 'Borstkanker' hieronder) moeten raadplegen. De onderzoeken, met inbegrip van mammografieën, moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende screeningspraktijken, aangepast op 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 strikt gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Tibolinia 2,5 mg, tabletten, in het bijzonder bij:

- Leiomyoom (uterusfibromen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombofilie-aandoeningen (zie verder)
- Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijv. eerstegraads erfelijkheid voor borstkanker
- Hypertensie
- Leveraandoeningen (bijv. leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire aantasting
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematoses
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

#### Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

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

- Geelzucht of verslechtering van de leverfuncties
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraineachtige hoofdpijn
- Zwangerschap

#### Endometriumkanker

- De beschikbare data van gerandomiseerde gecontroleerde studies zijn tegenstrijdig. Observationale studies hebben echter consistent laten zien dat in de klinische praktijk, vrouwen die tibolon kregen voorgeschreven een verhoogd risico hebben op endometriumcarcinoom (zie ook rubriek 4.8). In deze studies nam het risico toe bij langere duur van de behandeling. Transvaginale echo's laten zien dat met tibolon de endometriumwand dikker wordt.
- Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en -kanker verhoogd als alleen oestrogenen gedurende lange perioden worden toegediend. Afhankelijk van de duur van de behandeling en de dosis van de oestrogenen is het gerapporteerde verhoogde risico op endometriumkanker bij gebruiksters van oestrogeenmonotherapie 2 tot 12 maal hoger dan bij niet-gebruiksters (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico gedurende minstens 10 jaar verhoogd blijven.
- Het cyclisch toevoegen van een progestageen gedurende minstens 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of een continue gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling bij niet-gehysectomiseerde vrouwen kan het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenmonotherapie HST voorkomen.

- Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting na enige tijd van behandeling optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, moet de reden onderzocht worden. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om maligniteit uit te sluiten.
- Onbestemde oestrogeenstimulatie kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in de resterende foci van endometriose. Daarom moet de toevoeging van progestagenen aan de oestrogeenvervangingstherapie worden overwogen bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan vanwege endometriose, als 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 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 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 is geassocieerd met een 1,3 – 3 maal hoger risico op de ontwikkeling 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 dan later (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een bekende trombofiliestatus hebben een verhoogd risico op VTE en HST of tibolon kan dit risico nog verhogen. HST is bijgevolg gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).
- Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn: gebruik van oestrogenen, een hogere leeftijd, grote chirurgische ingrepen, langdurige immobilisatie, obesitas ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), zwangerschaps-/postpartumperiode, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE.
- Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen overwogen worden om VTE na een chirurgische ingreep te voorkomen. Wanneer na electieve chirurgie langdurige immobilisatie is te verwachten, dient overwogen te worden, indien mogelijk, de HST of tibolon tijdelijk 4-6 weken voor de ingreep te onderbreken en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.
- Bij vrouwen die geen persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, maar een eerstegraadsfamilielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd hebben, kan screening aangeboden worden na zorgvuldige counseling in verband met de beperkingen hiervan (slechts een deel van de trombofiele afwijkingen wordt bij screening geïdentificeerd). Als een trombofiele afwijking wordt geïdentificeerd die bij familieleden tot trombose heeft geleid of als het een 'ernstige' afwijking

betreft (bijv. antitrombine, proteïne S, of proteïne C deficiënties of een combinatie van afwijkingen), is HST of tibolon gecontra-indiceerd.

- Bij vrouwen die al chronisch met antistollingsmiddelen worden behandeld, dienen de voordelen en de nadelen van het gebruik van HST of tibolon zorgvuldig te worden afgewogen.
- In geval zich een VTE ontwikkelt na het instellen van de behandeling, dient de toediening van het geneesmiddel gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij hun arts onmiddellijk moeten contacteren als ze er potentiële trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).
- In een epidemiologische studie die gebruik maakte van een database in het Verenigd Koninkrijk, was het risico op VTE bij gebruik van tibolon lager dan bij gebruik van conventionele HST, maar slechts een klein percentage van de vrouwen waren huidige gebruikers van tibolon en een licht verhoogd risico in vergelijking met geen gebruik kan niet uitgesloten worden.

#### Coronaire hartziekten (CHZ)

In gerandomiseerde gecontroleerde studies werd geen bewijs gevonden van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder CHZ die oestrogeen-progestageen combinatiepreparaten of oestrogeenmonotherapie als HST 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.

Gerandomiseerde gecontroleerde gegevens vonden geen verhoogd risico op coronairlijden bij vrouwen die werden hysterectomiseerd met behulp van oestrogeenmonotherapie.

#### Ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogen-mono en oestrogen + progestagen therapie is geassocieerd met een tot 1,5 maal verhoogd relatief risico op ischemische beroerte. Het risico op hemorragische beroerte is niet verhoogd tijdens het gebruik van HST.

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

#### Overige aandoeningen

- Tibolinia 2,5 mg tabletten is niet bedoeld voor gebruik als anticonceptivum.
- Behandeling met Tibolinia resulteerde in een sterke 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). 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 daarom goed worden geobserveerd.
- Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden, omdat in zeldzame gevallen bij vrouwen met deze afwijking, de plasmatriglyceriden sterk stegen tijdens oestrogeensuppletie of HST, met pancreatitis tot gevolg.
- Behandeling met tibolon resulteert in een zeer kleine afname van thyroxinebindend globuline (TBG) en totaal T4. De T3-waarden blijven onveranderd. Tibolon leidt tot verlaging van sekshormoonbindend globuline (SHBG), maar corticoïdbindend globuline (CBG) en cortisolspiegels blijven onveranderd.
- HST geeft geen verbetering van de cognitieve functies. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een continue gecombineerde HST of oestrogeenmonotherapie HST gestart zijn op een leeftijd van boven de 65 jaar.

#### Tibolinia 2,5 mg 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

Omdat tibolon de fibrinolytische activiteit in het bloed kan verhogen, kan het effect van anticoagulantia versterkt worden. Dit effect is aangetoond met warfarine. Voorzichtigheid is daarom geboden bij vrouwen die gelijktijdig behandeld worden met Tibolinia 2,5 mg tabletten en warfarine, voornamelijk bij het starten of stoppen met Tibolinia 2,5 mg tabletten. De dosis warfarine dient zo nodig te worden aangepast.

Er is beperkte informatie beschikbaar over farmacokinetische interacties met tibolon. Een *in vivo* studie liet zien dat gelijktijdige behandeling met tibolon de farmacokinetiek van het cytochroom P450 3A4 substraat midazolam matig beïnvloedt. Dit betekent dat interacties met andere CYP3A4 substraten ook verwacht kunnen worden.

Gegevens verkregen uit *in vitro* studies laten zien dat tibolon en zijn metabolieten CYP2C9, een P450-enzym kunnen remmen. Daarom wordt geadviseerd om voorzichtig te zijn, wanneer tibolon gecombineerd wordt met geneesmiddelen die via CYP2C9 gemetaboliseerd worden, in het bijzonder geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte, zoals bijv. warfarine, fenytoïne en tolbutamide.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar inhibitie of inductie van het metabolisme van tibolon. Als gevolg van het complexe profiel met verschillende metabolieten met verschillende effecten, zijn de effecten van inhibitie of inductie van het metabolisme van tibolon moeilijk te voorspellen. De volgende mogelijke interacties dienen echter op theoretische gronden in overweging genomen te worden:

- Enzyminducerende verbindingen, zoals barbituraten, carbamazepine, hydantoïnen en rifampicine kunnen het metabolisme van tibolon versterken en zodoende het therapeutisch effect beïnvloeden.
- Kruidenpreparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen versterken.

Een verhoogd metabolisme van oestrogenen en progestagenen kan leiden tot een verminderd effect en veranderingen in het bloedingsspatroon van de uterus.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Vruchtbaarheid

In dierstudies werd aangetoond dat tibolon antifertiele effecten heeft (zie rubriek 5.3).

##### Zwangerschap

Gebruik van tibolon is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Indien tijdens de behandeling met Tibolinia 2,5 mg tabletten zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd. Er zijn geen klinische gegevens van zwangerschappen die blootgesteld waren aan tibolon beschikbaar. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond. Tibolon was teratogeen in konijnen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

##### Borstvoeding

Gebruik van Tibolinia 2,5 mg tabletten is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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

Tibolinia heeft geen invloed op de alertheid en het concentratievermogen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Deze rubriek beschrijft de bijwerkingen die geregistreerd zijn in 21 placebogecontroleerde studies (inclusief de LIFT studie), met 4079 vrouwen die therapeutische doseringen (1,25 of 2,5 mg) van tibolon kregen en 3476 vrouwen die placebo kregen. De duur van de behandeling in deze studies varieerde van 2 maanden tot 4,5 jaar. De bijwerkingen opgesomd in tabel 1 hieronder kwamen statistisch significant vaker voor tijdens de behandeling met tibolon dan met placebo.

Tabel 1      Bijwerkingen van Tibolon

| MedDRA Orgaansysteemklasse                   | Vaak<br>≥ 1/100 tot <1/10                                                                                                                                                                                                                                          | Soms<br>≥ 1/1000 tot <1/100                                           |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Maagdarmsstelselaandoeningen                 | Pijn in de onderbuik                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen              | Abnormale Haargroei                                                                                                                                                                                                                                                | Acne                                                                  |
| Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen | Vaginale afscheiding<br>Verdikking van de endometriumwand<br>Postmenopauzale hemorragie<br>Borstgevoeligheid<br>Genitale pruritus<br>Vulvovaginale candidiasis<br>Vaginale bloeding<br>Bekkenpijn<br>Cervicale dysplasie<br>Genitale afscheiding<br>Vulvovaginitis | Gevoelige borsten<br>Schimmelinfectie<br>Vaginale mycose<br>Tepelpijn |
| Onderzoeken                                  | Toename in lichaamsgewicht<br>Abnormaal baarmoederhalsuitstrijkje *                                                                                                                                                                                                |                                                                       |

\* De meerderheid bestond uit goedaardige veranderingen. Cervix pathologie cervixcarcinoom) was niet toegenomen met tibolon vergeleken met placebo.

In de klinische praktijk zijn ook een aantal andere bijwerkingen, zoals duizeligheid, huiduitslag, pruritus, seborroïsche dermatitis, hoofdpijn, migraine, visusstoornissen (zoals troebel zien), gastro-intestinale klachten, depressie, oedeem, effecten op het skeletspierweefsel zoals gewrichtspijn en spierpijn en veranderingen in leverfunctie parameters vastgesteld.

Risico op borstkanker

- Een tot 2 maal hoger risico op de diagnose borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde oestrogeen-progestageen HST hebben gebruikt.
- Voor gebruikers van *oestrogeen monotherapie* of tibolon is het verhoogd risico lager dan voor gebruikers van de *oestrogeen-progestageen* combinatietherapie.
- 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 bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

| Leeftijdscategorie (jaar)                       | Extra gevallen per 1000 niet-HST gebruikers over een periode van 5 jaar* | Risico ratio &95%BI# | Bijkomende gevallen per 1000 HST gebruikers over een periode van 5 jaar (95% BI) |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Orale oestrogeen mono HST</b>                |                                                                          |                      |                                                                                  |
| 50-65                                           | 9-12                                                                     | 1,2                  | 1-2 (0-3)                                                                        |
| <b>Orale combinatie oestrogeen-progestageen</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 basale incidentie in ontwikkelde landen

# Overall risico ratio. Het risico ratio is niet constant maar zal toenemen bij een langere gebruiksduur.

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

| Leeftijdscategorie (jaar)                       | Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar | Risicoverhouding en 95% BI | Extra gevallen per 1000 HST-gebruikers over 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 beperkt was tot vrouwen die voorafgaand aan de studie geen HST hadden gebruikt, was er gedurende de eerste 5 jaar van de behandeling geen verhoogd risico: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruikers.

#### Risico op endometriumkanker

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

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

#### Ovariumkanker

Het langdurig gebruik van oestrogeen monotherapie en oestrogeen-progestageen combinatietherapie HST werd in verband gebracht met een licht verhoogd risico op ovariumkanker. In de Million Women Study leidde het gebruik van HST gedurende 5 jaar tot 1 extra geval per 2500 gebruiksters. Deze studie liet zien dat het relatieve risico op ovariumcarcinoom met tibolon vergelijkbaar was met het risico bij andere types HST.

#### Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in gebruiksters ouder dan 60 jaar bij oestrogeen-progestageen combinatietherapie HST (zie rubriek 4.4). Er is geen bewijs dat het risico op een myocardinfarct met tibolon anders is dan met andere HST behandelingen.

#### Risico op ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

- Het relatieve risico op een ischemisch CVA is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een ischemisch CVA bij gebruiksters van HST of tibolon over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd, 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 50-59 jaar en 11 per 1000 vrouwen in de leeftijd van 60-69 jaar.
- Bij vrouwen die gedurende 5 jaar tibolon gebruiken is het te verwachten aantal extra gevallen 4 per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50-59 jaar en 13 per 1000 vrouwen in de leeftijd van 60-69 jaar.

**Tabel 4 gecombineerde WHI-studies – bijkomend risico op ischemische beroerte\* gedurende 5 jaar gebruik**

| Leeftijdscategorie (jaar) | Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar | Risicoverhouding en 95% BI | Extra gevallen per 1000 HST-gebruikers over 5 jaar |
|---------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|
| 50-59                     | 8                                                          | 1,3 (1,1-1,6)              | 3 (1-5)                                            |

Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemische en hemorragische beroerte.

#### Risico op veneuze trombo-embolie

- HST wordt geassocieerd met een 1,3-3 maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen een diepveneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter in het eerste jaar van de behandeling met HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

**Tabel 5 WHI studies – bijkomend risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik**

| Leeftijdscategorie (jaar)                           | Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar | Risico ratio en 95% BI | Bijkomende gevallen per 1000 HST-gebruiksters |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Orale oestrogeen mono HST*</b>                   |                                                                            |                        |                                               |
| 50-59                                               | 7                                                                          | 1,2 (0,6-2,4)          | 1(-3-10)                                      |
| <b>Orale combinatie oestrogeen-progestageen HST</b> |                                                                            |                        |                                               |
| 50-59                                               | 4                                                                          | 2,3 (1,2-4,3)          | 5(1-13)                                       |

\* Studie bij vrouwen zonder uterus.

#### 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%-BI 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).

Andere bijwerkingen zijn gemeld in verband met de behandeling met oestrogenen en oestrogeen-progestagenen:

- Galblaasaandoeningen.
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura.
- Mogelijke dementie indien HST is gestart 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

De acute toxiciteit van tibolon bij dieren is gering. Daarom is het onwaarschijnlijk dat er toxische symptomen zullen optreden, zelfs niet als meerdere tabletten tegelijkertijd worden ingenomen. Bij acute overdosering kunnen misselijkheid, braken en, bij vrouwen, vaginaal bloedverlies optreden. Er is geen specifiek antidotum bekend. Indien nodig kan symptomatisch worden behandeld.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere oestrogenen ATC-code: G03CX01

Na orale toediening wordt tibolon snel omgezet in drie metabolieten, die allen bijdragen aan het farmacodynamische profiel van Tibolinia 2,5 mg tabletten. Twee van deze metabolieten (3 $\alpha$ -OH-tibolon en 3 $\beta$ -OH-tibolon) hebben oestrogeenachtige activiteiten, terwijl de derde metaboliet ( $\Delta$ 4-isomeer van tibolon) progestagene en androgene activiteiten heeft.

Tibolinia 2,5 mg tabletten substitueert voor het verlies aan eigen oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten. Tibolinia 2,5 mg tabletten voorkomt botverlies door menopauze of ovariëctomie.

#### Informatie over tibolon uit klinische studies:

Verlichting oestrogeendeficiëntie symptomen

- Verlichting van de symptomen treedt in het algemeen op in de eerste weken van de behandeling.

Effecten op het endometrium en het bloedingsspatroon

- Er zijn gevallen van endometriumhyperplasie en endometriumkanker gerapporteerd bij vrouwen die behandeld werden met tibolon (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Na een behandeling van 12 maanden is bij 88 % van de vrouwen die tibolon 2,5 mg gebruiken amenorroe gerapporteerd. Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling werd bij 32,6% van de vrouwen doorbraakbloedingen en/of spotting gerapporteerd en na een behandeling van 11-12 maanden was dat 11,6%.

Effecten op de borsten

- De gegevens uit klinische studies suggereren dat de mammografische dichtheid niet toeneemt bij vrouwen die met tibolon behandeld worden in vergelijking met placebo

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Na orale toediening wordt tibolon binnen de 1-4 uur in grote mate geabsorbeerd. Gelijktijdige inname van voedsel vermindert  $C_{max}$  en vertraagt  $T_{max}$ , maar heeft geen invloed op de AUC waarden voor oestrogeenmetabolieten.

#### Distributie

Tibolon bindt voor ongeveer 96% aan eiwitten. De mate waarin de drie actieve metabolieten aan eiwitten binden werd niet onderzocht.

#### Biotransformatie

Tibolon wordt omgezet in drie actieve metabolieten, een met progestagene en androgene effecten ( $\Delta$ 4-metaboliet) en twee met oestrogene effecten (3 $\alpha$ -OH- en 3 $\beta$ -OH metabolieten). De farmacokinetische documentatie is hoofdzakelijk gebaseerd op de oestrogene metabolieten aan piekplasmaconcentraties. Er is geen informatie beschikbaar over het metaboliserend enzym.

#### Eliminatie

De metabolieten worden uitgescheiden in gal en geëlimineerd via de feces. Een kleine hoeveelheid wordt uitgescheiden in de urine.

#### Farmacokinetische parameters van tibolon

|                                  | Tibolon |      | 3 $\alpha$ -OH<br>metabooliet |       | 3 $\beta$ -OH<br>metabooliet |      | $\Delta$ 4- isomeer |      |
|----------------------------------|---------|------|-------------------------------|-------|------------------------------|------|---------------------|------|
|                                  | ED      | MD   | ED                            | MD    | ED                           | MD   | ED                  | MD   |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)         | 1,37    | 1,72 | 14,23                         | 14,15 | 3,43                         | 3,75 | 0,47                | 0,43 |
| C <sub>average</sub>             |         |      |                               | 1,88  |                              |      |                     |      |
| T <sub>max</sub> (u)             | 1,08    | 1,19 | 1,21                          | 1,15  | 1,37                         | 1,35 | 1,64                | 1,65 |
| T <sub>1/2</sub> (u)             |         |      | 5,78                          | 7,71  | 5,87                         |      |                     |      |
| C <sub>min</sub> (ng/ml)         |         |      |                               | 0,23  |                              |      |                     |      |
| AUC <sub>0-24</sub><br>(ng/ml.u) |         |      | 53,23                         | 44,73 | 16,23                        | 9,20 |                     |      |

ED=enkelvoudige dosis, MD=meervoudige dosis

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies had tibolon een antifertiele en embryotoxische werking die werd veroorzaakt door de hormonale eigenschappen. Tibolon was niet teratogeen in muizen en ratten. Het liet teratogene effecten zien bij konijnen bij een dosis die net geen abortus veroorzaakt (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

Aardappelzetmeel  
Magnesiumstearaat (plantaardig)  
Ascorbylpalmitaat  
Lactosemonohydraat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

36 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/Alu (kalender)blisterverpakkingen met 1 x 28, 3 x 28 en 6 x 28 tabletten.  
Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten op de markt gebracht.

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

Ongebruikte geneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 112639

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 september 2013  
Datum van de laatste verlenging: 5 augustus 2018

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024