

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tibolon Mithra 2,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg tibolon.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 43,2 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, ronde ongecoate tabletten van 6 mm diameter met een schuine rand zonder markering.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Bij alle vrouwen moet de beslissing om Tibolon Mithra voor te schrijven worden gebaseerd op een evaluatie van het totale risico van de patiënte en vooral bij vrouwen boven de 60 jaar 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

De dosering is één tablet per dag. De tabletten moeten worden ingeslikt met wat water of een andere drank, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

Bij het starten en voortzetten van een behandeling van postmenopauzale symptomen moet de laagste werkzame dosering gedurende een zo kort mogelijke tijd (zie ook rubriek 4.4) worden gebruikt.

Er mag geen apart progestageen worden toegevoegd bij behandeling met Tibolon Mithra.

Starten met Tibolon Mithra

Vrouwen die een natuurlijke menopauze vertonen, mogen de behandeling met Tibolon Mithra pas starten 12 maanden na de laatste natuurlijke bloeding. In het geval van een chirurgische menopauze mag de behandeling met Tibolon Mithra onmiddellijk worden gestart. Vrouwen die worden behandeld met analogen van het gonadotrophin-releasing hormone (GnRH), bijvoorbeeld voor endometriose, mogen onmiddellijk met de behandeling met Tibolon Mithra beginnen.

Elke onregelmatige/onvoorziene vaginale bloeding tijdens of zonder HST, moet worden onderzocht om maligniteit uit te sluiten voor de start van Tibolon Mithra (zie rubriek 4.3).

Overschakeling van een sequentieel of continu gecombineerd HST-preparaat

Bij overschakeling van een sequentieel HST-preparaat moet de behandeling met Tibolon Mithra worden gestart de dag na voltooiing van het vorige schema. Bij het overschakelen van een continu gecombineerd HST-preparaat mag de behandeling op elk moment worden gestart.

Gemiste dosis

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

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van Tibolon Mithra in de pediatrische populatie.

Ouderen

Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij ouderen. Er is beperkte ervaring met de behandeling van vrouwen ouder dan 65 jaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding
- Bekende, voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker – Tibolon Mithra 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 aandoeningen (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Voorgeschiedenis van een arteriële trombo-embolische aandoening (bijv. angina, myocardinfarct, CVA of Transcient Ischemic Attack (TIA))
- Acute leverziekte of een geschiedenis van leverlijden zolang de leverfunctiewaarden nog niet normaal zijn geworden.
- Porfyrie
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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 houdend met de frequentie en de kenmerken van beide kankers en CVA wat de respons op behandeling, morbiditeit en mortaliteit betreft.

Er zijn slechts beperkte gegevens over de risico's van HST of tibolon als behandeling van voortijdige menopauze. Gezien het lage absolute risico bij jongere vrouwen zal de risico-batenverhouding bij die vrouwen echter mogelijk gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.

Medische onderzoeken/follow-up

Voor een HST of tibolon wordt gestart of hervat, moet een volledige anamnese van de persoonlijke en 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 geschikt beeldvormingsonderzoek, zoals een mammografie, moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de thans aanvaarde screeningpraktijken, aangepast volgens de individuele klinische behoeften.

Conditie die supervisie vergen

Als de vrouw één van de volgende condities vertoont, vertoont 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 aandoeningen kunnen recidiveren of verergeren tijdens behandeling met Tibolon Mithra, vooral:

- leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose
- risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie verder)
- risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijv. eerstegraads erfelijkheid voor borstkanker
- hypertensie
- leverstoornissen (bijv. leveradenoom)
- diabetes mellitus met of zonder vaataantasting
- cholelithiase
- migraine of (hevige) hoofdpijn
- systemische lupus erythematoses
- 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

Endometriumhyperplasie en -kanker

De beschikbare gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde studies zijn tegenstrijdig, maar in observatiestudies is stelselmatig gebleken dat vrouwen die Tibolon Mithra voorgeschreven krijgen in de normale klinische praktijk een hoger risico lopen op een diagnose van endometriumkanker (zie ook rubriek 4.8). In die studies steeg het risico naarmate de behandeling langer duurde. Tibolon verhoogt de dikte van de endometriumwand, gemeten met een transvaginale echografie.

Tijdens de eerste maanden van de behandeling kunnen doorbraakbloedingen en spotting optreden (zie rubriek 5.1). Vrouwen moeten de raad krijgen om doorbraakbloedingen of spotting te melden als die na 6 maanden behandeling nog altijd aanwezig zijn, na die tijd voor het eerst optreden of blijven bestaan nadat de behandeling is stopgezet. De vrouw moet worden verwezen voor gynaecologisch onderzoek, dat waarschijnlijk een endometriumbiopsie zal omvatten om endometriumcarcinoom uit te sluiten.

Mammacarcinoom

Een meta-analyse van epidemiologische onderzoeken, waaronder de Million Women Study (MWS) wijzen op een significante verhoogd risico op mammacarcinoom 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.

HST, vooral een combinatietherapie met oestrogenen en progestagenen, verhoogt de dichtheid van de mammografische beelden, wat een negatieve invloed kan hebben op de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumkanker

Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker.

Epidemiologische gegevens van een grote meta-analyse wijzen op een lichte toename van het risico bij vrouwen die een HST gebruiken met alleen oestrogeen of een combinatie van oestrogeen en progestageen. Het verhoogde risico wordt duidelijk binnen 5 jaar na gebruik, en daalt na stopzetting geleidelijk weer.

Sommige studies zoals de WHI-studie (Women's Health Initiative) stellen dat langdurig gebruik van gecombineerde HST mogelijk eenzelfde of een iets lager risico met zich meebrengen (zie rubriek 4.8).

De Million Women Study liet zien dat het relatief risico op ovariumcarcinoom bij gebruik van tibolon vergelijkbaar was met het risico met andere HST-behandelingen.

Veneuze trombo-embolie

HST met oestrogeen of oestrogeen en progesteron gaat gepaard met een 1,3- tot 3-maal hoger 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 dan daarna (zie rubriek 4.8). 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.

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/m²), zwangerschap/postpartale periode, systemische lupus erythematoses (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 behandeling met anticoagulantia krijgen, moet de risico-batenverhouding van gebruik van HST of tibolon zorgvuldig worden geëvalueerd.

Als een VTE optreedt na de start van de behandeling, moet het gebruik van 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).

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 met gebruik van de GPRD, werd geen bewijs gevonden van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij postmenopauzale vrouwen die tibolon gebruikten.

Ischemisch CVA

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 aandoeningen

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Tibolon Mithra is niet bestemd voor contraceptief gebruik.

Een behandeling met Tibolon Mithra 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 nog niet bekend.

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken en daarom moeten patiënten met hart- of nierproblemen zorgvuldig worden geobserveerd.

Vrouwen met een bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwgezet worden gevolgd tijdens een oestrogensubstitutie therapie of HST aangezien er zeldzame gevallen van sterke stijging van de plasmatriglyceriden leidend tot pancreatitis zijn gerapporteerd bij behandeling met oestrogenen in die setting.

Behandeling met Tibolon Mithra 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 Mithra verlaagt de concentratie van sex hormone-binding globulin (SHBG), terwijl de concentratie van corticoid binding globulin (CBG) en de circulerende cortisolspiegel niet worden beïnvloed.

Gebruik van 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien Tibolon Mithra de fibrinolytische activiteit in het bloed kan verhogen, zou het geneesmiddel het effect van anticoagulantia kunnen versterken. Dat effect werd waargenomen met warfarine. Daarom is voorzichtigheid geboden tijdens gelijktijdig gebruik van Tibolon Mithra en anticoagulantia, vooral bij het starten of stoppen van de gelijktijdige behandeling met Tibolon Mithra. Indien nodig moet de dosering van warfarine worden aangepast.

Er is beperkte informatie over farmacokinetische interacties met tibolon. In een *in-vivo studie* werd aangetoond dat gelijktijdige behandeling met tibolon matige invloed kan hebben op de farmacokinetiek van midazolam, een substraat voor cytochroom P450 3A4. Op basis daarvan kunnen geneesmiddeleninteracties met andere CYP3A4-substraten worden verwacht.

CYP3A4-inducerende 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 via CYP3A4. 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

Zwangerschap

Tibolon Mithra is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als een zwangerschap optreedt tijdens behandeling met Tibolon Mithra, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Er zijn geen klinische gegevens over zwangerschappen met blootstelling aan Tibolon Mithra. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek bleek dat Tibolon Mithra, vanwege zijn hormonale eigenschappen, de vruchtbaarheid verminderde.

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

Tibolon Mithra 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 Mithra kregen, en 3.476 vrouwen die een placebo kregen. De duur van de 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 Mithra dan met de placebo.

Tabel 1 Bijwerkingen van Tibolon Mithra

Systeem-/orgaanklasse	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Oedeem**	
Maag-darmstelselaandoeningen	Pijn in de onderbuik	Abdominaal ongemak**	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Abnormale haargroei	Acne	Jeuk**
Voortplantingsstelsel- en 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 Mithra dan met de placebo.

**Die bijwerkingen werden vastgesteld tijdens de postmarketingbewaking. De frequentie categorie werd geschat op basis van de relevante klinische studies.

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

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 eventueel verhoogd risico bij gebruikers van alleen oestrogenen en tibolon is 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 (Million Women Study) worden hieronder gepresenteerd.

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

Leeftijdsspreiding (Jaar)	Aantal extra gevallen per 1.000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt, tijdens een periode van 5 jaar (*2)	Risicoverhouding (95% BI) (*3)	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (95% BI)
HST met alleen oestrogenen			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Combinatie van oestrogeen en progestageen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolon			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
*2: Uitgaande van de basale incidentie in ontwikkelde landen.			
*3: Totale risicoverhouding. De risicoverhouding is niet constant, maar zal stijgen met de duur van het gebruik.			

Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder

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

Het hoogste risico op endometriumkanker werd waargenomen in de gerandomiseerde, placebocontroleerde 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 Tibolon Mithra groep (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 Mithra hadden gebruikt in die studie (zie rubriek 4.4).

Ovariumkanker

Het gebruik van een HST met oestrogenen alleen of een combinatie van oestrogenen en progestagenen ging gepaard met een licht verhoogd risico op ovariumkanker (zie rubriek 4.4).

In een meta-analyse van 52 epidemiologische studies was het risico op ovariumkanker hoger bij vrouwen die HST gebruiken dan bij vrouwen die nooit HST hadden gebruikt (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56). Voor vrouwen van 50 tot 54 jaar oud die gedurende 5 jaar HST gebruiken, komt dat neer op ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Bij gemiddeld ongeveer 2 van de 2.000 vrouwen van 50-54 jaar die geen HST innemen, zal over een periode van 5 jaar een diagnose van eierstokkanker worden gesteld.

In de Million Women Study resulteerde 5 jaar tibolon in 1 extra geval per 2.500 gebruiksters (zie rubriek 4.4).

Risico op 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 3 WHI-studies - extra risico op VTE tijdens 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Risicoverhouding (95% BI)	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters
Alleen oestrogeen per os (*4)			
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)

*4: Studie bij vrouwen zonder baarmoeder

Risico op coronairlijden

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in 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.

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.
- Het gebruik van oestrogeen en oestrogeen + progestageen is geassocieerd met een tot 1,5 maal verhoogd relatief risico op ischemische beroerte. Het risico van hemorragische beroerte is bij gebruik van HST niet verhoogd.
- 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 Mithra (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 Mithra 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 Gecombineerde WHI-studies - extra risico op ischemisch CVA (*5) tijdens 5 jaar gebruik

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

*5 geen onderscheid gemaakt tussen ischemische en hemorragische beroerte

Andere bijwerkingen die werden gerapporteerd in verband met oestrogeen-/progestageenbehandeling:

- Galblaaslijden
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Waarschijnlijke dementie 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb: Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De acute toxiciteit van tibolon bij dieren is zeer laag. Daarom worden geen toxische symptomen verwacht, zelfs als er meerdere tabletten of capsules tegelijkertijd worden ingenomen. In geval van een acute overdosering kunnen nausea, braken en vaginaal bloedverlies bij vrouwen optreden. Er is geen specifiek antidotum bekend. Indien 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 Tibolon Mithra. Twee van die metabolieten (3 α -OH-tibolon en 3 β -OH-tibolon) hebben oestrogeenachtige activiteiten, terwijl de derde metaboliet (4 Δ -isomeer van tibolon) progestagene- en androgene-achtige activiteiten heeft.

Tibolon Mithra compenseert de verminderde oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale symptomen. Tibolon Mithra voorkomt botverlies na de menopauze of ovariëctomie.

Informatie over klinische studies met Tibolon Mithra:

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 Mithra (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Amenorroe werd gerapporteerd bij 88% van de vrouwen die 2,5 mg Tibolon Mithra 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.

Preventie van osteoporose

Een oestrogeentekort in de menopauze gaat gepaard met een hogere botturn-over en een afname van de botmassa. De bescherming lijkt werkzaam zolang de behandeling wordt voortgezet. Na stopzetting van HST gaat het verlies van botmassa even snel als bij onbehandelde vrouwen.

In de LIFT-studie verlaagde Tibolon Mithra het aantal vrouwen (gemiddelde leeftijd 68 jaar) met nieuwe wervelfracturen in vergelijking met de placebo tijdens een 3 jaar durende behandeling (ITT: odds ratio van Tibolon Mithra tegenover placebo 0,57; 95% BI [0,42, 0,78]).

Na 2 jaar behandeling met Tibolon Mithra (2,5 mg) steeg de minerale botdensiteit (BMD) in de lumbale wervelzuil met $2,6 \pm 3,8\%$. Bij 76% van de vrouwen bleef de BMD in de lumbale zone tijdens de behandeling behouden of nam deze toe. Een tweede studie bevestigde die resultaten.

Tibolon Mithra (2,5 mg) had ook een effect op de BMD van de heup. In een studie bedroeg de toename na 2 jaar $0,7 \pm 3,9\%$ in de femurhals en $1,7 \pm 3,0\%$ in de totale heup. Bij 72,5% van de vrouwen bleef de BDM in de heupzone tijdens de behandeling behouden of nam deze toe. In een tweede studie bedroeg de toename na 2 jaar $1,3 \pm 5,1\%$ in de femurhals en $2,9 \pm 3,4\%$ in de totale heup. Bij 84,7% van de vrouwen bleef de BDM in de heupzone tijdens de behandeling behouden of nam deze toe.

Effecten op de borsten

In klinische studies was de mammografische dichtheid niet hoger bij vrouwen die werden behandeld met Tibolon Mithra dan bij de vrouwen die werden behandeld met een placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en biotransformatie

Na orale toediening wordt tibolon snel en sterk geabsorbeerd. Door het snelle metabolisme zijn de plasmaconcentraties van tibolon erg laag. Ook de plasmaconcentraties van het $\Delta 4$ -isomeer van tibolon zijn erg laag. Daarom konden sommige farmacokinetische parameters niet bepaald worden. De piekplasmaconcentraties van de 3α -OH- en de 3Δ -OH-metabolieten zijn hoger maar er treedt geen accumulatie op.

Tabel 5 Farmacokinetische parameters van Tibolon Mithra (2,5 mg)

	Tibolon		3 α -OH- metaboliet		3 β -OH- metaboliet		$\Delta 4$ -isomeer	
	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
$C_{\text{gemiddeld}}$	-	-	-	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	-	-

SD=eenmalige dosis, MD=multipele doses

Eliminatie

Tibolon wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de vorm van geconjugeerde (vooral gesulfateerde) metabolieten. Een deel van de toegediende verbinding wordt uitgescheiden in de urine, maar het grootste deel wordt via de feces uitgescheiden.

Inname van voedsel heeft geen significante effecten op de mate van absorptie.

Andere speciale populaties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoek verminderde tibolon de vruchtbaarheid en had het een embryotoxische werking, gezien zijn hormonale eigenschappen. Tibolon was niet teratogeen bij muizen en ratten. Het vertoonde een teratogeen potentieel bij konijnen bij toediening die bijna een abortus veroorzaakten (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

Tibolon Mithra bevat:

- lactosemonohydraat
- mannitol
- aardappelzetmeel
- magnesiumstearaat
- ascorbylpalmitaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterstrip van transparante pvc-alu-tabletten verpakkingen: kartonnen dozen met 1, 3 of 6 blisterverpakkingen met 28 of 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novalon S.A
5, rue Saint-Georges
4000 Luik
België

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

RVG 117126

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 mei 2016

Datum van laatste verlenging: 13 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 31 mei 2024.