

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tibelia, 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2,5 mg tybolonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 43,2 mg laktozy jednowodnej

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe lub białawe, okrągłe, niepowlekane tabletki o średnicy 6 mm, ze ściętym brzegiem, bez jakichkolwiek oznaczeń.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawów niedoboru estrogenu u kobiet po menopauzie (więcej niż rok po menopauzie).
- Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie obarczonych wysokim ryzykiem przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych zatwierdzonych do zapobiegania osteoporozie. (Patrz również punkt 5.1)

W przypadku wszystkich kobiet decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Tibelia powinna być oparta na ocenie ogólnego ryzyka występującego u danej pacjentki oraz, w szczególności w przypadku kobiet powyżej 60. roku życia, uwzględniać ryzyko udaru mózgu (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę. Tabletkę należy popić wodą lub innym napojem. Najlepiej przyjmować tabletkę zawsze o tej samej porze.

Przy wprowadzaniu i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego przez najkrótszy okres (patrz również punkt 4.4).

Podczas leczenia produktem leczniczym Tibelia nie należy podawać osobnego progestagenu.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Tibelia

Kobiety przechodzące naturalną menopauzę powinny rozpocząć leczenie produktem leczniczym Tibelia co najmniej 12 miesięcy od ostatniego naturalnego krwawienia. W przypadku menopauzy chirurgicznej leczenie produktem leczniczym Tibelia można rozpocząć natychmiast. Kobiety leczone analogiem hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), na przykład z powodu endometriozy, mogą rozpocząć leczenie produktem leczniczym Tibelia natychmiast.

| |
|--|
| Jakiegokolwiek przypadki nieregularnego/nieplanowego krwawienia z pochwy (zarówno u kobiet stosujących HTZ, jak i niestosujących HTZ) należy zbadać w celu wykluczenia złośliwego procesu rozrostowego przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Tibelia (patrz punkt 4.3). |
|--|

Przejsie od produktu sekwencyjnej lub ciaglej zlozonej HTZ

W przypadku przejścia od produktu sekwencyjnej HTZ leczenie produktem leczniczym Tibelia należy rozpocząć następnego dnia po zakończeniu stosowania poprzedniego leczenia. W przypadku przejścia od produktu ciągłej złożonej HTZ leczenie można rozpocząć w dowolnym momencie.

Postępowanie w przypadku pominięcia dawki

Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej, chyba że od planowej godziny przyjęcia minęło więcej niż 12 godzin. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, należy pominąć dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Pominięcie dawki może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia i plamienia przełomowego.

Dzieci i młodzież

Nie ma uzasadnienia dla stosowania produktu leczniczego Tibelia u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki dla osób w podeszłym wieku. Doświadczenie w leczeniu kobiet powyżej 65. roku życia jest ograniczone.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciąża i laktacja
- Zdiagnozowany lub przebyty rak piersi bądź podejrzenie raka piersi – produkt leczniczy Tibelia zwiększał ryzyko wznowy raka piersi w badaniu kontrolowanym placebo.
- Diagnoza lub podejrzenie złośliwych nowotworów estrogenozależnych (np. rak endometrium)
- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych
- Nieleczona hiperplazja endometrium
- Przebyta lub występująca obecnie żylna choroba zatorowo-zakrzepowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Zdiagnozowane zaburzenia trombofiliczne (na przykład niedobór białka C, białka S lub antytrombiny; patrz punkt 4.4).
- Jakakolwiek choroba zakrzepowo-zatorowa naczyń tętniczych w wywiadzie (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (TIA)).
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, jeśli wskaźniki wątrobowe nie powróciły do normy
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Do leczenia objawów pomenopauzalnych produkt leczniczy Tibelia należy wprowadzać jedynie w przypadku, gdy objawy negatywnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz do roku dokładnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka, a leczenie produktem leczniczym Tibelia należy kontynuować jedynie w przypadku gdy korzyści są większe niż ryzyko.

W przypadku każdej kobiety należy dokładnie ocenić ryzyko udaru mózgu, raka piersi, a w przypadku kobiet z zachowaną macicą – raka endometrium (patrz poniżej i w punkcie 4.8), z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka oraz częstości występowania i cech charakterystycznych obu rodzajów raka i udaru mózgu, pod kątem ich odpowiedzi na leczenie, zachorowalności i śmiertelności.

Dowody dotyczące ryzyka związanego z HTZ lub tybolonem w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak ze względu na niski poziom bezwzględny ryzyka u młodych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka u tych kobiet może być bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

Badanie lekarskie, wizyty kontrolne

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ lub leczenia tybolonem powinien zostać zebrany dokładny wywiad, w tym wywiad rodzinny. Badanie przedmiotowe (uwzględniające miednicę i piersi) powinno opierać się na wskazówkach z wywiadu, jak również na przeciwwskazaniach i środkach ostrożności. Podczas trwania leczenia zalecane są wizyty kontrolne o częstości i charakterze właściwym dla każdej pacjentki. Kobiety powinny zostać poinformowane, jakie zmiany w obrębie piersi należy zgłosić lekarzowi lub pielęgniarce (patrz punkt „Rak piersi” poniżej). Badania, w tym odpowiednie badania obrazowe, np. mammografię, należy wykonywać zgodnie z obecnie obowiązującymi praktykami dotyczącymi badań przesiewowych dostosowanymi do wymogów klinicznych poszczególnych pacjentek.

Stany wymagające nadzoru

W przypadku występowania poniższych schorzeń, ich wystąpienia w przeszłości i (lub) nasilenia podczas ciąży bądź wcześniejszego leczenia hormonalnego pacjentka powinna zostać poddana ścisłemu nadzorowi. Należy wziąć pod uwagę, że schorzenia te mogą nawrócić lub ulec nasileniu podczas leczenia produktem leczniczym Tibelia. W szczególności dotyczy to następujących schorzeń:

- mięśniak gładkokomórkowy (mięśniaki macicy) lub endometrioza;
- czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej);
- czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez zmian naczyniowych;
- kamica żółciowa;
- migrena lub bóle głowy (silne);
- toczeń rumieniowaty układowy;
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza.

Wskazania do bezzwłocznego przerwania terapii:

Leczenie powinno zostać przerwane w przypadku stwierdzenia przeciwwskazania oraz w przypadku wystąpienia:

- żółtaczkę lub zaburzeń czynności wątroby;
- istotnego wzrostu ciśnienia krwi;
- *de novo* bólu głowy o charakterze migrenowym;
- ciąży.

Hiperplazja i rak endometrium

Dane dostępne z randomizowanych, kontrolowanych badań są sprzeczne, jakkolwiek badania obserwacyjne zgodnie wykazały zwiększone ryzyko występowania raka endometrium u kobiet, którym przepisywano produkt leczniczy Tibelia w normalnej praktyce klinicznej (patrz również punkt 4.8). W badaniach tych ryzyko wzrastało wraz z czasem stosowania. Na podstawie badań ultrasonograficznych dopochwowych ustalono, że tybolon zwiększa grubość endometrium.

Podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia i plamienia przelomowe (patrz punkt 5.1). Należy poinformować pacjentkę o konieczności zgłoszenia każdego krwawienia lub plamienia przelomowego, jeżeli utrzymuje się ono po 6 miesiącach leczenia, wystąpi po tym czasie lub utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia. Pacjentka powinna zostać poddana badaniu ginekologicznemu, w tym biopsji endometrium, w celu wykluczenia złośliwego procesu rozrostowego endometrium.

Rak piersi

Dowody dotyczące ryzyka raka piersi w skojarzeniu z tybolonem nie są jednoznaczne. Badanie Million Women Study (MWS) wykazało znacznie zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących tybolon w dawce 2,5 mg. Ryzyko to staje się widoczne po kilku latach stosowania i zwiększa się z czasem stosowania terapii, jednakże wraca do poziomu początkowego w ciągu kilku (maksymalnie pięciu) lat po zaprzestaniu

leczenia (patrz punkt 4.8). Wyników tych nie potwierdzono w badaniu z wykorzystaniem bazy danych General Practice Research Database (GPRD).

HTZ, w szczególności złożona terapia estrogenowo-progestagenowa, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może ujemnie wpływać na możliwość wykrycia raka piersi w badaniu radiologicznym.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi.

Dowody epidemiologiczne z dużej metaanalizy wskazują na nieznacznie zwiększone ryzyko u kobiet stosujących estrogenową HTZ lub złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ. Ryzyko to staje się widoczne w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się z czasem po zaprzestaniu leczenia.

Wyniki niektórych badań, w tym badania Women's Health Initiative (ang. WHI), sugerują, że długotrwałe stosowanie złożonych HTZ może powodować podobne lub nieco mniejsze ryzyko (patrz punkt 4.8).

W badaniu Million Women Study wykazano, że w czasie stosowania tybolonu względne ryzyko raka jajnika było zbliżone do ryzyka związanego ze stosowaniem innych rodzajów HTZ.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Estrogenowa lub estrogenowo-progestagenowa HTZ wiązana jest z 1,3–3-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie powyższych epizodów jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż w okresie późniejszym (patrz punkt 4.8). W badaniu epidemiologicznym, w którym wykorzystano brytyjską bazę danych, ryzyko wystąpienia ŻChZZ w związku ze stosowaniem tybolonu było mniejsze niż w przypadku stosowania tradycyjnych HTZ, jednakże tylko niewielki odsetek kobiet stosowało wówczas tybolon, w związku z czym nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka w porównaniu z niestosowaniem tybolonu.

U osób ze stwierdzonym zaburzeniem krzepliwości krwi występuje zwiększone ryzyko wystąpienia ŻChZZ, które może ulec dalszemu zwiększeniu podczas stosowania HTZ lub tybolonu. W związku z tym u tych osób HTZ jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Ogólnie uznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują stosowanie estrogenów, starszy wiek, poważny zabieg chirurgiczny, przedłużające się unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała WMC powyżej 30 kg/m²), okres ciąży i (lub) poporodowy, toczень rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus – SLE) i nowotwory. Nie ma jednoznacznego stanowiska odnośnie możliwej roli żyłaków w ŻChZZ. Podobnie jak u wszystkich osób po zabiegu chirurgicznym należy rozważyć podjęcie odpowiedniej pooperacyjnej profilaktyki ŻChZZ. Jeśli planowy zabieg wiąże się z dłuższym następczym unieruchomieniem pacjentki, zaleca się czasowe odstawienie tybolonu lub HTZ w okresie 4–6 tygodni przed operacją. Leczenia nie należy wznawiać aż do czasu odzyskania przez pacjentkę pełnej sprawności ruchowej.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, których krewni pierwszego stopnia przebyli zakrzepicę w młodym wieku, można przeprowadzić badania przesiewowe po starannym rozważeniu ich ograniczeń (w badaniach tych można wykryć jedynie niewielki odsetek wad związanych z krzepliwością krwi). Jeśli stwierdzi się taką wadę, a u członków rodziny występowała zakrzepica, bądź jest to ciężka wada (np. występuje niedobór antytrombiny, niedobór białka S lub niedobór białka C albo wada złożona), stosowanie HTZ lub tybolonu jest przeciwwskazane.

W przypadku kobiet już stosujących leczenie przeciwzakrzepowe należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania HTZ lub tybolonu.

Jeżeli ŻChZZ wystąpi po wdrożeniu terapii, produkt leczniczy powinien być odstawiony. Pacjentki powinny zostać poinformowane, aby niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia potencjalnych objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesnego obrzęku kończyny dolnej, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

Choroba niedokrwienna serca

Nie istnieją dowody wynikające z kontrolowanych randomizowanych badań na zapobieganie zawałom mięśnia sercowego u kobiet ze stwierdzoną oraz niestwierdzoną chorobą niedokrwienną serca, u których zastosowano złożoną estrogenowo-progestagenową lub wyłącznie estrogenową HTZ. W badaniu epidemiologicznym z wykorzystaniem bazy danych GPRD nie znaleziono danych wskazujących na zapobieganie zawałom mięśnia sercowego u kobiet po menopauzie stosujących tybolon.

Udar niedokrwienny

Tybolon zwiększa ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego od pierwszego roku stosowania (patrz punkt 4.8). Ryzyko wyjściowe w dużej mierze zależy od wieku, w związku z czym wpływ tybolonu jest większy u starszych pacjentek.

Inne schorzenia

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy. Produkt leczniczy Tibelia nie jest przeznaczony do stosowania jako środek antykoncepcyjny.

Leczenie produktem leczniczym Tibelia powoduje wyraźnie zależne od dawki zmniejszenie frakcji HDL-cholesterolu (od -16,7% dla dawki 1,25 mg tybolonu do -21,8% dla dawki 2,5 mg tybolonu po 2 latach stosowania). Całkowite stężenia trójglicerydów i lipoprotein(y) są również zmniejszone. Zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu i frakcji VLDL-cholesterolu nie zależy od dawki. Stężenia frakcji LDL-cholesterolu pozostają niezmiennione. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest jeszcze znane.

Estrogeny mogą powodować zatrzymywanie płynów w organizmie, tak więc pacjentki z niewydolnością serca lub nerek powinny pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Kobiety z istniejącą wcześniej hipertrójglicydemią powinny być dokładnie monitorowane podczas suplementacji estrogenowej lub HTZ, jako iż u osób leczonych estrogenami w tych okolicznościach zaobserwowano rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów w osoczu, prowadzące do zapalenia trzustki.

Leczenie produktem leczniczym Tibelia powoduje nieznaczne zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG) i stężenia całkowitego T4. Stężenia całkowitego T3 pozostają niezmiennione. Produkt leczniczy Tibelia zmniejsza stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), podczas gdy stężenie globuliny wiążącej kortykoidy (CBG) i stężenie kortyzolu we krwi nie zmieniają się.

Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Niektóre dane wskazują na zwiększone ryzyko demencji u kobiet rozpoczynających ciągłą złożoną lub wyłącznie estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ produkt leczniczy Tibelia może zwiększać fibrynolizę, może on nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych. Działanie to zostało wykazane w przypadku warfaryny. Należy zatem zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania produktu leczniczego Tibelia i leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza w przypadku rozpoczynania i zakończenia równoczesnego leczenia produktem leczniczym Tibelia. W koniecznych przypadkach należy dostosować dawkę warfaryny.

Dane na temat interakcji farmakokinetycznych z tybolonem są ograniczone. W badaniu *in vivo* wykazano, iż jednoczesne leczenie tybolonem wpływa w umiarkowanym stopniu na farmakokinetykę substratu cytochromu P-450 3A4 – midazolamu. Na tej podstawie można oczekiwać interakcji z innymi substratami CYP3A4.

Związki powodujące indukcję CYP3A4, takie jak barbiturany, karbamazepina, pochodne hydantoiny i ryfampicyna, mogą nasilać metabolizm tybolonu i wpływać na jego działanie.

Produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum Perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów z udziałem CYP3A4. Z klinicznego punktu widzenia zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do zmniejszenia działania oraz zmiany schematu krwawień z macicy.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Produkt leczniczy Tibelia jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkt 4.3). Jeżeli ciąża wystąpi podczas leczenia produktem leczniczym Tibelia, leczenie należy niezwłocznie przerwać. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Tibelia na przebieg ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenia dla ludzi nie są znane.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Tibelia jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano ujemny wpływ produktu leczniczego Tibelia na płodność ze względu na właściwości hormonalne produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono, aby produkt leczniczy Tibelia miał jakikolwiek wpływ na czujność i koncentrację.

4.8 Działania niepożądane

W punkcie tym opisane są działania niepożądane odnotowane w 21 kontrolowanych badaniach z zastosowaniem placebo (włączając badanie LIFT), w których 4079 kobiet otrzymywało dawki terapeutyczne (1,25 mg lub 2,5 mg) produktu leczniczego Tibelia, a 3476 kobiet otrzymywało placebo. Czas trwania leczenia w tych badaniach wynosił od 2 miesięcy do 4,5 lat. W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły istotnie statystycznie częściej podczas leczenia produktem leczniczym Tibelia niż podczas podawania placebo.

Tabela 1. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tibelia

| Klasyfikacja układów i narządów | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) |
|--|--|---|--|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Obrzęk** | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Ból podbrzusza | Dyskomfort w jamie brzusznej** | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Nietypowe nadmierne owłosienie | Trądzik | Świąd** |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Upławy Zgrubienie warstw endometrium Krwotok pomenopauzalny Tkliwość piersi Świąd narządów płciowych Grzybica pochwy Krwotok z pochwy Ból w obrębie miednicy Dysplazja szyjki macicy | Dyskomfort piersi Zakażenia grzybicze Grzybica pochwy Ból brodawek sutkowych | |

| | |
|-----------------------|---|
| | Wydzielina z narządu rodnego Zapalenie sromu i pochwy |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie masy ciała Nieprawidłowy wymaz z szyjki macicy* |

*Większość dotyczyła zmian łagodnych. Patologia szyjki macicy (rak szyjki macicy) nie była zwiększona podczas leczenia produktem leczniczym Tibelia w porównaniu z placebo.

**Te działania niepożądane stwierdzono w wyniku nadzoru po wprowadzeniu do obrotu. Kategorię częstości określono na podstawie istotnych badań klinicznych.

W stosowaniu po wprowadzeniu do obrotu zaobserwowano inne działania niepożądane, które obejmowały: zawroty głowy, wysypkę, łojotokowe zapalenie skóry, bóle głowy, migrenę, zaburzenia wzroku (w tym nieostre widzenie), przygnębiecie, oddziaływanie na układ mięśniowo-szkieletowy, takie jak artralgia lub mialgia, oraz zmiany wskaźników wątrobowych.

Rak piersi

U kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową dłużej niż 5 lat odnotowuje się nawet 2-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju raka piersi.

U kobiet stosujących terapię z użyciem wyłącznie estrogenów i tybolonu wzrost ryzyka jest znacznie mniejszy niż u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową.

Poziom ryzyka zależy od długości czasu stosowania terapii (patrz punkt 4.4).

Poniżej przedstawione są wyniki największego badania epidemiologicznego (MWS).

Tabela 2. Badanie Million Women Study – oszacowane dodatkowe ryzyko rozwoju raka piersi po 5 latach stosowania terapii

| Przedział wiekowy (w latach) | Dodatkowe przypadki na 1000 osób niestosujących wcześniej HTZ w ciągu 5 lat (*2) | Współczynnik ryzyka (95% CI) (*3) | Dodatkowe przypadki na 1000 osób stosujących HTZ w ciągu 5 lat (95% CI) |
|---|---|--------------------------------------|--|
| Wyłącznie estrogenowa HTZ | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,2 | 1-2 (0-3) |
| Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,7 | 6 (5-7) |
| Tybolon | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,3 | 3 (0-6) |
| *2: Na podstawie danych wyjściowych dotyczących występowania w krajach rozwiniętych | | | |
| *3: Ogólny współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest wartością stałą i zwiększa się wraz z czasem stosowania terapii. | | | |

Ryzyko rozwoju raka endometrium

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

Ryzyko rozwoju raka endometrium wynosi 5 przypadków na 1000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ ani tybolonu.

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie z udziałem kobiet, u których nie wykonano badań przesiewowych w kierunku nieprawidłowości endometrium w punkcie wyjścia, a zatem odzwierciedlało praktykę kliniczną, wykazało największe ryzyko rozwoju raka endometrium (badanie LIFT, średnia wieku 68 lat). W badaniu tym po 2,9 roku w grupie placebo (n=1773) nie stwierdzono ani jednego przypadku raka endometrium w porównaniu do 4 przypadków raka endometrium w grupie przyjmującej produkt leczniczy Tibelia (n=1746). Odpowiada to rozpoznaniu 0,8 dodatkowego przypadku raka endometrium na każde 1000 kobiet przyjmujących produkt leczniczy Tibelia przez 1 rok w ramach tego badania (patrz punkt 4.4).

Rak jajnika

Stosowanie wyłącznie estrogenowej lub estrogenowo-progestagenowej HTZ wiązano z nieznacznym zwiększeniem ryzyka rozwoju raka jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko rozwoju raka jajnika u kobiet obecnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RR 1,43; 95% CI; 1,31–1,56). W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat oznacza to 1 dodatkowych przypadek na 2000 pacjentek. W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak jajnika zostanie zdiagnozowany w ciągu 5 lat u około 2 kobiet na 2000.

W badaniu Million Women Study wykazano 1 dodatkowy przypadek choroby na 2500 kobiet stosujących tybolon przez 5 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

HTZ wiązana jest z 1,3–3-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie powyższych epizodów jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI.

Tabela 3. Badania WHI – dodatkowe ryzyko rozwoju ŻChZZ w ciągu 5 lat stosowania terapii

| Przedział wiekowy (w latach) | Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat | Współczynnik ryzyka (95% CI) | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ |
|---|---|------------------------------|--|
| Doustna terapia estrogenowa (*4) | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| Doustna terapia estrogenowo-progestagenowa | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13) |

*4: Badanie z udziałem kobiet po usunięciu macicy

Ryzyko choroby niedokrwiennej serca

Ryzyko choroby niedokrwiennej serca jest nieznacznie większe u kobiet stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4). Nie istnieją dane wskazujące na to, że ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego podczas stosowania tybolonu różni się od ryzyka związanego ze stosowaniem innych rodzajów HTZ.

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego

- Względne ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego nie zależy od wieku ani długości czasu stosowania terapii, jednakże ponieważ ryzyko wyjściowe jest ściśle zależne od wieku, ogólne ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego u kobiet stosujących HTZ lub tybolon zwiększa się wraz z wiekiem, patrz punkt 4.4.
- Zastosowanie tylko estrogenu i progestagenu z estrogenem związane jest z do 1,5-krotnie większym względnym ryzykiem udaru niedokrwinnego. Ryzyko udaru krwotocznego, nie zwiększa się w czasie stosowania hormonalnej terapii zastępczej.
- W randomizowanym, kontrolowanym badaniu trwającym 2 lata i 9 miesięcy oszacowano, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu u kobiet (średnia wieku 68 lat), które stosowały produkt leczniczy Tibelia w dawce 1,25 mg (28/2249) było 2,2-krotnie większe niż w grupie placebo (13/2257). W większości przypadków (80%) był to udar niedokrwienno.
- Wyjściowe ryzyko wystąpienia udaru mózgu ściśle zależy od wieku. W związku z tym wyjściową częstość występowania udaru mózgu po 5 latach szacuje się na 3 przypadki na 1000 kobiet w przedziale wiekowym 50-59 lat i 11 przypadków na 1000 kobiet w przedziale wiekowym 60-69 lat.

- U kobiet stosujących produkt leczniczy Tibelia przez 5 lat liczba dodatkowych przypadków może wynieść 4 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i 13 dodatkowych przypadków na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat.

Tabela 4. Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego w ciągu 5 lat stosowania terapii (*5)

| <u>Przedział wiekowy (w latach)</u> | <u>Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat</u> | <u>Współczynnik ryzyka (95% CI)</u> | <u>Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w ciągu 5 lat</u> |
|-------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1-5) |

*5: nie dokonano żadnego rozróżnienia pomiędzy udarem niedokrwiennym a krwotocznym

Choroby pęcherzyka żółciowego

Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa

Możliwa demencja u kobiet w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U zwierząt ostra toksyczność tybolonu jest bardzo niska. W związku z tym nie należy spodziewać się wystąpienia objawów zatrucia, nawet po jednorazowym przyjęciu kilku tabletek. W przypadku ostrego przedawkowania u kobiet mogą wystąpić nudności, wymioty i krwawienia z pochwy. Specyficzne antidotum nie jest znane. W razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Kod ATC: G03CX01, inne estrogeny

Po podaniu doustnym tybolon ulega szybkiej przemianie do trzech metabolitów odpowiedzialnych za właściwości farmakodynamiczne produktu leczniczego Tibelia. Dwa z tych metabolitów (3 α -OH-tybolon i 3 β -OH-tybolon) wykazują działanie estrogenne, natomiast trzeci metabolit (izomer 4 Δ -tybolonu) posiada właściwości progestagenne i androgenne.

Produkt leczniczy Tibelia uzupełnia niedobory estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym i łagodzi dolegliwości wynikające z menopauzy. Produkt leczniczy Tibelia zapobiega utracie tkanki kostnej po menopauzie lub usunięciu jajników.

Informacje z badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Tibelia:

Złagodzenie objawów niedoboru estrogenów.

Złagodzenie objawów menopauzy występuje zwykle podczas pierwszych tygodni leczenia.

Wpływ na endometrium i typ krwawień.

Istnieją doniesienia na temat hiperplazji i raka endometrium u pacjentek leczonych produktem leczniczym Tibelia (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Brak krwawienia jest obserwowany u 88% kobiet po 12 miesiącach terapii produktem leczniczym Tibelia w dawce 2,5 mg. Krwawienie i (lub) plamienie przełomowe wystąpiło u 32,6% kobiet podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia i u 11,6% po 11-12 miesiącach terapii.

Profilaktyka osteoporozy

Niedobór estrogenów podczas menopauzy związany jest ze zwiększonym obrotem kostnym i zmniejszeniem masy tkanki kostnej. Ochrona wydaje się być skuteczna tak długo, jak długo kontynuowane jest leczenie. Po przerwaniu HTZ utrata masy kostnej postępuje z szybkością podobną jak w grupie kobiet nieleczonych.

W badaniu LIFT wykazano, że u kobiet (średnia wieku 68 lat) stosujących produkt leczniczy Tibelia zmniejszyła się ilość nowych złamań kręgosłupa w porównaniu do grupy placebo w ciągu 3 lat leczenia (ITT: iloraz szans produktu leczniczego Tibelia do placebo 0,57; 95% CI [0,42, 0,78]).

Po 2 latach leczenia produktem leczniczym Tibelia (w dawce 2,5 mg) zwiększenie gęstości tkanki kostnej (ang. bone mineral density, BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wyniosło 2,6 3,8%. Odsetek kobiet, które utrzymały lub u których w czasie leczenia nastąpiło zwiększenie BMD w odcinku lędźwiowym, wyniósł 76%. Kolejne badanie potwierdziło te wyniki.

Produkt leczniczy Tibelia (w dawce 2,5 mg) miał także wpływ na BMD biodra. W jednym badaniu, wzrost BMD po 2 latach wyniósł $0,7 \pm 3,9\%$ w przypadku szyjki kości udowej i $1,7 \pm 3,0\%$ w przypadku biodra. Odsetek kobiet, które utrzymały lub u których w czasie leczenia nastąpiło zwiększenie BMD w obrębie biodra, wyniósł 72,5%. Kolejne badanie wykazało, że po 2 latach zwiększenie BMD wyniosło $1,3 \pm 5,1\%$ w przypadku szyjki kości udowej i $2,9 \pm 3,4\%$ w przypadku biodra. Odsetek kobiet, które utrzymały lub u których w czasie leczenia nastąpiło zwiększenie BMD w obrębie biodra, wyniósł 84,7%.

Wpływ na piersi

W badaniach klinicznych gęstość mammograficzna u kobiet leczonych produktem leczniczym Tibelia nie jest zwiększona w porównaniu z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja i biotransformacja

Po podaniu doustnym tybolon wchłania się szybko i w znacznym stopniu. Wskutek szybkiej przemiany stężenie tybolonu w osoczu jest bardzo niskie. Stężenie izomeru $\Delta 4$ -tybolonu w osoczu również jest bardzo niskie. Dlatego też niektóre parametry farmakokinetyczne nie mogą zostać określone. Maksymalne stężenia metabolitów 3α -OH i 3β -OH są wyższe, ale kumulacja nie występuje.

Tabela 5. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Tibelia (2,5 mg)

| | tybolon | | metabolit 3 α -OH | | metabolit 3-OH | | Izomer $\Delta 4$ | |
|-----------------------|---------|------|-----------------------------|-------|-------------------|------|-------------------|------|
| | 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 |
| $C_{\text{średnie}}$ | - | - | - | 1,88 | - | - | - | - |
| T_{\max} (h) | 1,08 | 1,19 | 1,21 | 1,15 | 1,37 | 1,35 | 1,64 | 1,65 |

| | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|---|-------|-------|-------|------|---|---|
| $T_{1/2}$ (h) | - | - | 5,78 | 7,71 | 5,87 | - | - | - |
| C_{min} (ng/ml) | - | - | - | 0,23 | - | - | - | - |
| AUC ₀₋₂₄ (ng/ml.h) | - | - | 52,23 | 44,73 | 16,23 | 9,20 | - | - |

SD = dawka pojedyncza (ang. single dose); MD = dawka wielokrotna (ang. multiple dose)

Eliminacja

Wydalanie tybolonu odbywa się głównie w postaci metabolitów skoniugowanych (głównie jako siarczany). Część metabolitów wydalana jest z moczem, ale większość usuwana jest z kałem.

Spożywanie posiłków nie ma znaczącego wpływu na stopień absorpcji.

Inne szczególne grupy

Stwierdzono, iż parametry farmakokinetyczne tybolonu i jego metabolitów są niezależne od czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, tybolon wpływał ujemnie na płodność i miał działanie embriotoksyczne ze względu na swoje właściwości hormonalne. Tybolon nie był teratogeny u myszy i szczurów. U królików wykazywał potencjał teratogeny w dawkach bliskich dawkom powodującym poronienie (patrz punkt 4.6). W warunkach *in vivo*, tybolon nie wykazuje działania genotoksycznego. Pomimo działania rakotwórczego obserwowanego u niektórych szczepów szczurów (nowotwory wątroby) i myszy (nowotwory pęcherza moczowego), kliniczne znaczenie tych odkryć jest niejasne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Tibelia zawiera:

- laktozę jednowodną;
- mannitol;
- skrobię ziemniaczaną;
- stearynian magnezu;
- askorbylu palmitynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga zachowania specjalnych warunków temperaturowych podczas przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty perforowany blister z folii PVC/Aluminium zawierający tabletki. Wielkość opakowań: kartonowe pudełka zawierające 1, 3 lub 6 blistrów po 28 lub 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być wprowadzane do obrotu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego <i innego postępowania z produktem leczniczym>

Niewykorzystany produkt leczniczy lub odpady należy zutylizować zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

NOVALON S.A
rue Saint-Georges 5
4000 Liege
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23398

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

02-09-2016

10. DATA ZMIANY TEKSTU