Tiloria 2,5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält: 2,5 mg Tibolon.

Sonstiger Bestandteil:

Eine Tablette enthält rund 75 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße bis weißliche, flache runde Tabletten von rund 6 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei Frauen, deren Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt.
- Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

Bei allen Frauen sollte sich die Entscheidung über eine Behandlung mit Tibolon auf eine Bewertung der Gesamtrisiken der einzelnen Patientin stützen, wozu insbesondere bei Frauen über 60 Jahren auch eine Betrachtung des Schlaganfallrisikos gehört (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dosierung

Erwachsene einschließlich ältere Patienten

Die Dosierung beträgt eine Tablette pro Tag ohne Unterbrechung. Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich. Sowohl zu Beginn als auch während der laufenden Behandlung postmenopausaler Symptome sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Eine separate Gestagengabe sollte zusätzlich zur Behandlung mit Tiloria nicht erfolgen.

Beginn der Behandlung mit Tiloria

Für die Behandlung von vasomotorischen Symptomen und Osteoporoseprävention:

- Frauen, bei denen die Menopause auf natürliche Weise einsetzt, sollten die Behandlung mit Tiloria frühestens 12 Monate nach ihrer letzten natürlichen Monatsblutung beginnen.
- Frauen mit einer chirurgisch bedingten Menopause können die Behandlung mit Tiloria sofort aufnehmen.
- Frauen, die mit Gonadotropin-releasing-hormone (GnRH) Analoga behandelt wurden (zum Beispiel wegen Endometriose) können die Behandlung mit Tiloria sofort aufnehmen.

Jede irreguläre/unerwartete Vaginalblutung, ob unter einer Hormonersatztherapie (HRT) oder nicht, sollte vor Beginn der Behandlung mit Tiloria medizinisch abgeklärt werden, um eine maligne Erkrankung auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit etwas Wasser bzw. Flüssigkeit einzunehmen, vorzugsweise jeden Tag etwa zur gleichen Zeit.

Wechsel von einem sequentiellen oder kontinuierlich-kombinierten HRT-Präparat

Bei einem Wechsel von einem sequentiellen HRT-Präparat sollte die Behandlung mit Tiloria am Tag nach dem Beenden der vorherigen Behandlung begonnen werden. Bei einem Wechsel von einem kontinuierlich-kombinierten HRT-Präparat kann die Behandlung zu einem beliebigen Zeitpunkt begonnen werden.

Versäumte Einnahme

Eine versäumte Einnahme sollte so bald wie möglich nachgeholt werden, es sei denn, sie ist seit mehr als 12 Stunden überfällig. In diesem Fall sollte die versäumte Einnahme ausgelassen und die nächste Dosis zur normalen Zeit eingenommen werden. Das Auslassen einer Dosis kann die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- und Schmierblutungen erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Nicht zutreffend.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Bestehendes oder früheres Mammakarzinom oder entsprechender Verdacht – in einer placebokontrollierten Studie erhöhte Tiloria das Rezidivrisiko
- Bestehende estrogenabhängige maligne Tumore (z.B. Endometriumkarzinom) oder entsprechender Verdacht
- Nicht abgeklärte Genitalblutung
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)

- Bekannte thrombophile Erkrankung (z.B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin- Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Aktive oder kurz zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht wieder normalisiert haben
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Eine Therapie mit Tibolon sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall sollte mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen und Tibolon nur so lange angewendet werden, wie der Nutzen das Risiko überwiegt.
- Zurzeit vorliegende Daten über Risiken im Zusammenhang mit einer HRT bei frühzeitiger Menopause sind limitiert. Dennoch, auf Grund des niedrigeren absoluten Risikos bei jüngeren Frauen kann das Nutzen/Risiko Verhältnis bei diesen Frauen besser sein als bei älteren Frauen.
- Bei jeder Frau sollte das Schlaganfall- sowie das Brustkrebsrisiko und bei Frauen mit intaktem Uterus auch das Endometriumkarzinomrisiko (siehe unten und Abschnitt 4.8) sorgfältig unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren beurteilt werden, wobei auch die Häufigkeit und charakteristischen Merkmale beider Krebserkrankungen bzw. von Schlaganfällen im Hinblick auf therapeutisches Ansprechen, Morbidität und Mortalität zu berücksichtigen sind.

Medizinische Untersuchung und Verlaufskontrolle

- Vor Beginn oder Wiederaufnahme einer HRT ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich am anamnestischen Befund sowie an den Gegenanzeigen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Situation der Frau richten. Die Frauen sind darüber aufzuklären, welche Veränderungen der Brüste sie ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal melden sollten (siehe „Mammakarzinom“ unten). Untersuchungen, einschließlich Mammographien, sind entsprechend der gegenwärtig anerkannten Früherkennungspraxis und angepasst an die klinischen Bedürfnisse der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

- Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt, in der Vergangenheit vorgelegen hat und/oder sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es ist zu beachten, dass diese Erkrankungen unter Behandlung mit Tiloria erneut auftreten oder verschlimmert werden können; dies gilt im Besonderen für:
  - Leiomyom (Uterus myomatosus) oder Endometriose
  - Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe unten)
  - Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z.B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
  - Hypertonie
  - Lebererkrankungen (z.B. Leberadenom)
  - Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
  - Cholelithiasis
  - Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
  - Systemischer Lupus erythematodes
  - Anamnestisch bekannte Endometriumhyperplasie (siehe unten)
  - Epilepsie
  - Asthma
  - Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Gegenanzeige sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikanter Blutdruckanstieg
- Neu auftretender migräneartiger Kopfschmerz

Venöse Thromboembolie

- Eine Estrogen- oder Estrogen-Gestagen-HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko der Entwicklung einer venösen Thromboembolie (VTE), d.h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, verbunden. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten eines solchen Ereignisses wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit bekannten thrombophilen Faktoren tragen ein erhöhtes VTE-Risiko, und eine HRT bzw.

Tibolon kann dieses Risiko weiter erhöhen. HRT ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für VTE zählen die Anwendung von Estrogenen, fortgeschrittenes Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, Adipositas (BMI > 30 kg/m^2), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebserkrankungen. Bezüglich der möglichen Rolle von Varizen in Zusammenhang mit VTE besteht kein Konsens.
  Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation getroffen werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT bzw. die Gabe von Tibolon wenn möglich 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff abzusetzen. Die Behandlung sollte nicht wiederaufgenommen werden, bevor die Frau vollständig mobil ist.
- Bei Frauen ohne VTE in der Eigenanamnese, in deren Verwandtschaft ersten Grades jedoch bereits in jungen Jahren Thrombosen aufgetreten sind, kann – nach eingehender Beratung hinsichtlich der beschränkten Aussagekraft des Verfahrens (es wird nur ein Teil der thrombophilen Defekte entdeckt) – ein Screening in Erwägung gezogen werden. Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT bzw. die Gabe von Tibolon kontraindiziert.
- Bei Patientinnen, die bereits unter einer dauerhaften gerinnungshemmenden Behandlung stehen, sollte vor der Anwendung einer HRT bzw. von Tibolon eine sorgfältige Nutzen- Risiko-Abwägung erfolgen.
- Wenn nach dem Einleiten der Therapie eine VTE auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, sich unverzüglich an ihren Arzt zu wenden, wenn sie mögliche thromboembolische Symptome bemerken (z.B. schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Atemnot).
- In einer epidemiologischen Studie auf der Basis einer britischen Datenbank war das VTE-Risiko unter Tibolon niedriger als bei konventioneller HRT, wobei jedoch nur ein kleiner Anteil der Frauen Tibolon angewendet hat und im Vergleich zur Nichtanwendung ein gering höheres Risiko nicht ausgeschlossen werden kann.

Endometriumhyperplasie und -karzinom

- Die verfügbaren Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien sind widersprüchlich. Beobachtungsstudien zeigen jedoch übereinstimmend, dass Frauen, denen Tibolon in der klinischen Praxis verschrieben wird, ein erhöhtes Risiko für die Diagnose Endometriumkarzinom haben (siehe auch Abschnitt 4.8). In diesen Studien stieg das Risiko mit zunehmender Anwendungsdauer. Mit transvaginalem Ultraschall wurde eine Zunahme der Endometriumdicke unter Tibolon gemessen.
- Während der ersten Behandlungsmonate können Durchbruchblutungen und Schmierblutungen auftreten (siehe Abschnitt 5.1). Frauen sollten den Arzt über jede Durchbruchblutung oder Schmierblutung informieren, wenn diese 6 Monate nach Behandlungsbeginn noch besteht, 6 Monate nach Behandlungsbeginn auftritt oder nach dem Absetzen der Behandlung weiter anhält. Patientinnen sollten sich einer gynäkologischen Untersuchung unterziehen, bei der wahrscheinlich eine Endometriumbiopsie durchgeführt wird, um das Vorhandensein maligner Tumore im Endometrium auszuschließen.

Mammakarzinom

Im Hinblick auf das mit Tibolon verbunden Mammakarzinomrisiko besteht keine schlüssige Evidenzlage. In der Million Women Study (MWS) wurde ein signifikanter Anstieg des Mammakarzinomrisikos in Zusammenhang mit der Anwendung der 2,5-mg-Dosis festgestellt. Dieses Risiko zeigte sich nach einigen Anwendungsjahren, stieg mit zunehmender Behandlungsdauer an und sank einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende zurück auf den Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.8). In einer unter Verwendung der General Practice Research Database (GPRD) durchgeführten Studie konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der Women's Health Initiative (WHI)-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Die Million Women Studie ergab, dass das relative Ovarialkarzinom-Risiko unter Tibolon vergleichbar war zu anderen Hormonsubstitutionstherapeutika.

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Randomisierte kontrollierte Studien liefern keine Evidenz dafür, dass bei Frauen mit oder ohne bestehende KHK, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen- oder Estrogen-Mono-HRT erhalten haben, ein Schutz gegen Myokardinfarkt bestünde.

Eine epidemiologische Studie auf Basis der GPRD-Datenbank ergab keine Evidenz für einen Schutz vor Myokardinfarkt bei postmenopausalen Frauen, die Tibolon erhielten.

Ischämischer Schlaganfall
Tibolon erhöht das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall vom ersten Behandlungsjahr an (siehe Abschnitt 4.8). Das Grundrisiko für einen Schlaganfall ist stark altersabhängig, so dass die Auswirkung von Tibolon in höherem Alter größer ist.

Sonstige Erkrankungen

- Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
- Tiloria 2,5 mg Tabletten ist nicht zur kontrazeptiven Anwendung bestimmt.
- Die Behandlung mit Tiloria führt zu einer deutlichen, dosisabhängigen Abnahme der HDL-Cholesterin-Spiegel (zwischen –16,7% mit 1,25 mg und –21,8% mit 2,5 mg nach 2 Jahren). Gesamt-Triglyzeride und Lipoprotein(a)-Spiegel nehmen ebenfalls ab. Die Abnahme des Gesamtcholesterin- und VLDL-C-Spiegels ist nicht dosisabhängig. Die LDL-C-Spiegel bleiben unverändert. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist noch unklar.
- Da Estrogene Flüssigkeitsretention verursachen können, sollten Frauen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen engmaschig überwacht werden.
- Frauen mit bestehender Hypertriglyzeridämie sollten während der Estrogensubstitution bzw. HRT genau beobachtet werden, da bei diesen Patientinnen unter oraler Estrogentherapie seltene Fälle von stark erhöhten Triglyzeridspiegeln im Plasma mit nachfolgender Pankreatitis berichtet wurden.
- Die Behandlung mit Tiloria 2,5 mg Tabletten führt zu einer sehr geringen Abnahme von Thyroxin-bindendem Globulin (TBG) und Gesamt-T4. Der Gesamt-T3-Spiegel bleibt unverändert. Tiloria 2,5 mg Tabletten senkt die Konzentration von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG), während die Spiegel von Cortisol- bindendem Globulin (CBG) und freiem Cortisol unbeeinflusst bleiben.
- HRT bewirkt keine Verbesserung der kognitiven Funktionen. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von wahrscheinlicher Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr mit der Anwendung einer kontinuierlichen kombinierten oder Estrogen- Mono-HRT beginnen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Tibolon die fibrinolytische Aktivität im Blut erhöhen kann, ist eine Verstärkung der Wirkung von Gerinnungshemmern durch Tibolon möglich. Dieser Effekt wurde mit Warfarin beobachtet. Daher sollten Frauen, die gleichzeitig Tiloria 2,5 mg Tabletten und Warfarin erhalten, engmaschig überwacht werden, insbesondere bei Beginn und am Ende der Behandlung mit Tiloria 2,5 mg Tabletten. Die Warfarin-Dosis sollte falls notwendig angepasst werden.
Zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Tibolon liegen nur begrenzte Informationen vor. Eine In-vivo-Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Behandlung mit Tibolon die Pharmakokinetik des Cytochrom-P450-3A4-Substrates Midazolam in moderatem Ausmaß beeinflussen kann. Vor diesem Hintergrund sind auch Wechselwirkungen mit anderen CYP3A4-Substraten zu erwarten.
In-vitro-Daten zum Metabolismus lassen vermuten, dass Tibolon und seine Metaboliten das P450-Enzym CYP2C9 hemmen könnten. Bei gleichzeitiger Gabe von Tibolon mit anderen über CYP2C9 metabolisierten Arzneimitteln ist große Vorsicht geboten. Dies gilt insbesondere für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite wie Warfarin, Phenytoin und Tolbutamid.
Die Auswirkungen einer Inhibition oder Induktion des Tibolon-Metabolismus wurden nicht untersucht. Aufgrund des komplexen Profils der Substanz, das verschiedene Metaboliten mit unterschiedlichen Wirkungen umfasst, können die Auswirkungen einer Inhibition oder Induktion des Tibolon-Metabolismus nicht vorhergesagt werden. Theoretisch sind jedoch folgende mögliche Wechselwirkungen in Betracht zu ziehen:
Enzyminduzierende Substanzen wie Barbiturate, Carbamazepin, Hydantoin und Rifampicin können den Metabolismus von Tibolon verstärken und damit seine therapeutische Wirkung beeinträchtigen.
Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen induzieren. Ein verstärkter Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen kann klinisch zu abgeschwächter Wirkung und Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Tibolon hat in tierexperimentellen Studien antifertile Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft
Tibolon ist bei empfängnisfähigen Frauen nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.3). Falls während der Einnahme von Tiloria 2,5 mg Tabletten eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Tiloria 2,5 mg Tabletten bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit
Tiloria 2,5 mg Tabletten ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tiloria 2,5 mg Tabletten hat keinen bekannten Einfluss auf die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit.

4.8 Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt sind Nebenwirkungen beschrieben, die in 21 placebokontrollierten Studien (einschließlich der LIFT-Studie) mit 4.079 Frauen, die Tibolon in therapeutischen Dosen (1,25 mg oder 2,5 mg) erhielten, und 3.476 Frauen, die Placebo erhielten, festgestellt wurden. Die Behandlungsdauer lag in diesen Studien zwischen 2 Monaten und 4,5 Jahren. In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die unter Behandlung mit Tibolon statistisch signifikant häufiger auftraten als unter Placebo.

Tabelle 1 Nebenwirkungen von Tiloria 2,5 mg Tabletten

Systemorganklasse	***Häufig >1%,<10%***	***Gelegentlich >0,1%,<1%***
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Unterbauch	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Abnormes Haarwachstum	Akne
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Scheidenausfluss Verdickung des Endometriums Postmenopausale Blutung Brustspannen Juckreiz im Genitalbereich Vaginale Candidiasis Vaginale Blutung Unterleibsschmerzen Zervixdysplasie Fluor genitalis Vulvovaginitis	Brustbeschwerden Pilzinfektion Vaginale Mykose Schmerzende Brustwarzen
Untersuchungen	Gewichtszunahme Abnormer Zervixabstrich*	

* In der Mehrzahl handelte es sich um benigne Veränderungen. Pathologische Befunde (Zervixkarzinom) waren unter Tibolon im Vergleich mit Placebo nicht erhöht.

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung wurden weitere Nebenwirkungen festgestellt: Schwindel, Ausschlag, Juckreiz, seborrhoische Dermatitis, Kopfschmerzen, Migräne, Sehstörungen (einschließlich Verschwommensehen), gastrointestinale Beschwerden, Depression, Ödem, Wirkungen auf den Bewegungsapparat wie Arthralgie oder Myalgie sowie Veränderungen der Leberfunktionswerte.

Mammakarzinomrisiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre erhielten, wird über ein bis zu 2-fach erhöhtes Mammakarzinomrisiko berichtet.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Mono- und Tibolon-Therapie ist die Risikoerhöhung wesentlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen.
- Die Risikohöhe hängt von der Anwendungsdauer ab (siehe Abschnitt 4.4).
- Es werden die Ergebnisse der größten epidemiologischen Studie (MWS) vorgestellt.

In Tabelle 2: Million Women Study – geschätztes zusätzliches Mammakarzinomrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersspanne (Jahre)	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*2	Risikoverhältnis + 95%-KI#	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95%-KI)
Estrogen-Mono-HRT			
50-6	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinierte Estrogen-Gestagen-HRT			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolon			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)

\# Gesamtrisikoverhältnis. Das Risikoverhältnis ist nicht konstant, steigt jedoch mit zunehmender Anwendungsdauer.

Endometriumkarzinomrisiko

Etwa 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT oder Tibolon anwenden, erkranken an einem Endometriumkarzinom.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie, deren Teilnehmerinnen zu Studienbeginn nicht auf Anomalien des Endometriums hin untersucht wurden und die somit die klinische Praxis widerspiegelt, zeigte sich das höchste Endometriumkarzinomrisiko (LIFT-Studie, Durchschnittsalter 68 Jahre). In dieser Studie wurde nach 2,9 Jahren in der Placebo-Gruppe (n=1.773) kein Fall von Endometriumkarzinom diagnostiziert, verglichen mit 4 diagnostizierten Fällen in der Tibolon-Gruppe (n=1.746). Dies entspricht 0,8 zusätzlichen

Diagnosen von Endometriumkarzinomen pro 1.000 Frauen, die im Rahmen dieser Studie ein Jahr lang Tibolon anwendeten (siehe Abschnitt 4.4).

Ovarialkarzinom

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

In der „Million Women Study“ ergab sich bei 5-jährige Einnahme von Tibolon ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.4).

KHK-Risiko

Das KHK-Risiko ist bei über 60 Jahre alten Anwenderinnen von kombinierten Estrogen- Gestagen-HRTs leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt keine Evidenz dafür, dass sich das Risiko eines Myokardinfarkts unter Tibolon von demjenigen unter anderen HRT unterscheidet.

Risiko eines ischämischen Schlaganfalls

- Das relative Risiko eines ischämischen Schlaganfalls ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT oder Tibolon mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).
- In einer randomisierten, kontrollierten Studie über 2,9 Jahre war das Schlaganfallrisiko bei Frauen (mittleres Alter 68 Jahre), die 1,25 mg Tibolon einnahmen, im Vergleich mit Placebo schätzungsweise um das 2,2-fache erhöht (28/2.249 gegenüber 13/2.257). Die Mehrzahl (80%) der Schlaganfälle war ischämisch.
- Das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, ist stark altersabhängig. So beträgt die Ausgangsinzidenz über einen Zeitraum von 5 Jahren schätzungsweise 3 pro 1.000 Frauen im Alter von 50–59 Jahren und 11 pro 1.000 Frauen im Alter von 60–69 Jahren.
- Bei Frauen, die Tibolon über einen Zeitraum von 5 Jahren anwenden, wären etwa 4 zusätzliche Fälle pro 1.000 Frauen im Alter von 50–59 Jahren und 13 zusätzliche Fälle pro 1.000 Frauen im Alter von 60–69 Jahren zu erwarten.

In Zusammenhang mit einigen Estrogen-Gestagen-Behandlungen wurden weitere Nebenwirkungen berichtet:

- HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten relativen Risiko der Entwicklung einer venösen Thromboembolie (VTE), d.h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, verbunden. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten eines solchen Ereignisses wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.4). Es werden die Ergebnisse der WHI- Studien dargestellt:

Tabelle 3. WHI-Studien – Zusätzliches VTE-Risiko bei 5-jähriger Anwendung

Altersspanne (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Risikoverhältnis und 95%-KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Orale kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie			
50-59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1-13)

* Studie an Frauen ohne Uterus

- Das KHK-Risiko ist bei über 60 Jahre alten Anwenderinnen von kombinierten Estrogen- Gestagen-HRTs leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt keine Evidenz dafür, dass sich das Risiko eines Myokardinfarkts unter Tibolon von demjenigen unter anderen HRT unterscheidet.
- Erkrankung der Gallenblase
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Wahrscheinliche Demenz im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Tieren ist die akute Toxizität von Tibolon sehr gering. Daher ist davon auszugehen, dass es auch bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Tabletten oder Kapseln nicht zu Vergiftungserscheinungen kommt. Im Fall einer akuten Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und Vaginalblutung bei Frauen auftreten. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Bei Notwendigkeit kann eine symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Estrogene
ATC-Code: G03CX01

Tibolon wird nach oraler Verabreichung rasch zu drei Substanzen metabolisiert, die alle zum pharmakodynamischen Profil von Tiloria 2,5 mg Tabletten beitragen. Zwei dieser Metaboliten (3α-OH-Tibolon and 3β-OH-Tibolon) weisen estrogenähnliche Aktivität auf, während der dritte Metabolit (Delta4-Isomer von Tibolon) gestagen- und androgenähnliche Aktivität besitzt.

Tiloria 2,5 mg Tabletten ersetzt die bei postmenopausalen Frauen versiegte Estrogenproduktion und lindert menopausale Beschwerden. Tiloria 2,5 mg Tabletten beugt dem Knochenschwund in der Folge der Menopause oder einer Ovarektomie vor.

Informationen aus klinischen Studien mit Tiloria 2,5 mg Tabletten:

Linderung von Estrogenmangelsymptomen

- Eine Linderung von menopausalen Beschwerden tritt im Allgemeinen während der ersten wenigen Behandlungswochen ein.

Wirkungen auf das Endometrium und die Blutungsmuster

- Es liegen Berichte über Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom bei mit Tibolon behandelten Patientinnen vor (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).
- Amenorrhoe wurde bei 88% der Frauen unter Tibolon 2,5 mg nach 12 Monaten Behandlung berichtet. Durchbruch- und/oder Schmierblutungen wurden bei 32,6% der Frauen während der ersten 3 Behandlungsmonate und bei 11,6% nach 11- bis 12- monatiger Anwendung berichtet.

Osteoporoseprävention

- Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einer Abnahme der Knochenmasse einher. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist die Abnahme der Knochenmasse der von unbehandelten Frauen vergleichbar.
- In der LIFT-Studie gab es bei Frauen (Durchschnittsalter 68 Jahre) unter Einnahme von Tibolon im Vergleich zu Placebo während der dreijährigen Behandlungsdauer weniger neue Wirbelkörperfrakturen (ITT: Tibolon zu Placebo Odds Ratio 0,57; 95% KI [0,42, 0,78]).
- Nach zwei Behandlungsjahren mit Tibolon (2,5 mg) betrug der Anstieg der Knochendichte (bone mineral density/BMD) im Lendenbereich der Wirbelsäule 2,6+3,8%. Der Prozentsatz der Frauen, bei dem die BMD im Lendenbereich der Wirbelsäule im Verlauf der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 76%. Eine zweite Studie bestätigte diese Ergebnisse.
- Tibolon (2,5 mg) wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus. In einer Studie betrug der Anstieg nach 2 Jahren 0,7+3,9% am Oberschenkelhals und 1,7+3,0% an der ganzen Hüfte. Der Prozentsatz der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlauf der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 72,5%. Eine zweite Studie zeigte, dass die Zunahme nach 2 Jahren 1,3+5,1% am Oberschenkelhals und 2,9+3,4% an der ganzen Hüfte betrug. Der Prozentsatz der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlauf der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 84,7%.

Wirkungen auf die Brust

- In klinischen Studien wurde bei mit Tiloria 2,5 mg Tabletten behandelten Frauen im Vergleich mit Placebo keine erhöhte mammographische Dichte festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tibolon wird innerhalb von 1–4 Stunden nach oraler Verabreichung zu einem großen Teil resorbiert. Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme wird die C_{max} reduziert und die T_{max} verlängert, während die AUC-Werte der estrogenen Metaboliten unverändert bleiben.

Verteilung

Die Proteinbindungsrate von Tibolon beträgt etwa 96%. Die Proteinbindungsraten der drei aktiven Metaboliten wurden nicht untersucht.

Biotransformation

Tibolon wird zu drei aktiven Metaboliten verstoffwechselt, von denen einer gestagene/androgene Wirkungen (Delta4-Metabolit) und zwei estrogene Wirkungen (3α-OH- und 3β-OH-Metaboliten) aufweisen. Die pharmakokinetische Dokumentation stützt sich primär auf die estrogenen Metaboliten in den jeweiligen Maximalkonzentrationen.

Es liegen keine Informationen über das metabolisierende Enzym vor.

Elimination

Die Metaboliten werden in die Galle ausgeschieden und mit den Faeces eliminiert. Ein kleiner Anteil wird mit dem Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetische Parameter von Tiloria 2,5 mg Tabletten

	Tibolon		***3α-OH-Metabolit***		***3β-OH-Metabolit***		***Δ4-Isomer***	
	ED	***MD***	***ED***	***MD***	***ED***	***MD***	***ED***	***MD***
C_{max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
$C_{Durchschnitt}$				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)			53,23	44,73	16,23	9,20		

ED=Einmaldosis, MD=Mehrfachdosis

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tibolon hat in tierexperimentellen Studien aufgrund seiner hormonellen Eigenschaften antifertile und embryotoxische Effekte gezeigt. Tibolon hat bei Mäusen und Ratten keine teratogenen Wirkungen hervorgerufen. Bei Kaninchen zeigte sich unter nahezu abortiven Dosierungen ein teratogenes Potenzial (siehe Abschnitt 4.6). Unter In-vivo-Bedingungen ist Tibolon nicht genotoxisch. Bei bestimmten Ratten- und Mäusestämmen wurden kanzerogene Effekte (Leber- bzw. Blasentumoren) beobachtet; die klinische Relevanz dieser Befunde ist jedoch unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kartoffelstärke
Magnesiumstearat (pflanzlich)
Palmitoylascorbinsäure
Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Al-Kalender-Blister in Packungen zu 1x 28 und 3x28 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Deutschland

8. Zulassungsnummer

135218

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

31. Oktober 2013

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.