

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tibolone Aristo, 2,5 mg, tabletki

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tibolone Aristo, 2,5 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 2,5 mg tybolonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Tibolone Aristo, 2,5 mg, tabletki: każda tabletki zawiera około 75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub białawe, płaskie, okrągłe tabletki o średnicy około 6 mm.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów niedoboru estrogenów u kobiet, u których od zakończenia menopauzy upłynął ponad rok.

W przypadku wszystkich kobiet decyzja o przepisaniu tybolonu powinna opierać się na ocenie ogólnego ryzyka u indywidualnej pacjentki i, szczególnie u kobiet powyżej 60 roku życia, powinna obejmować analizę ryzyka wystąpienia udaru mózgu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna tabletki na dobę.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać, popijając wodą lub innym napojem, najlepiej codziennie o tej samej porze.

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku.

Podczas rozpoczynania i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas (patrz także punkt 4.4).

Do leczenia produktem leczniczym Tibolone Aristo nie należy dodawać leczenia produktem leczniczym zawierającym tylko progestagen.

Rozpoczynanie leczenia produktem Tibolone Aristo

U kobiet przechodzących naturalną menopauzę stosowanie produktu leczniczego Tibolone Aristo należy rozpocząć co najmniej 12 miesięcy po ostatnim naturalnym krwawieniu miesięczkowym.

W przypadku menopauzy po zabiegu chirurgicznym stosowanie produktu leczniczego Tibolone Aristo można rozpocząć natychmiast.

W celu wykluczenia zmian nowotworowych, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Tibolone Aristo należy zdiagnozować każde nieregularne i (lub) nieplanowe krwawienie z pochwy, zarówno u pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ), jak i niestosujących HTZ (patrz punkt 4.3).

Przejęcie z sekwencyjnej lub ciągłej złożonej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)

W przypadku zmiany z produktu do HTZ podawanego w sposób sekwencyjny, stosowanie produktu leczniczego Tibolone Aristo należy rozpocząć od następnego dnia po zakończeniu stosowania poprzedniego schematu. Przy przejściu ze złożonego produktu do HTZ podawanego w sposób ciągły, leczenie tybolonem można rozpocząć w każdym czasie.

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę należy przyjąć tak szybko jak jest to możliwe, chyba że od pominięcia tabletki upłynęło więcej niż 12 godzin. W takim przypadku nie należy przyjmować pominiętej tabletki, a należy przyjąć następną dawkę w normalnym czasie. Pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo krwawienia oraz plamienia w środku cyklu.

4.3 Przeciwwskazania

- Cięża lub karmienie piersią.
- Rozpoznany rak piersi, rak piersi w wywiadzie lub podejrzenia raka piersi – tybolon zwiększał ryzyko nawrotu raka piersi w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo.
- Rozpoznanie lub podejrzenie nowotworów złośliwych zależnych od estrogenów (np. rak endometrium).
- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych.
- Nieleczony przerost błony śluzowej macicy (endometrium).
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obecnie lub w przeszłości (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Rozpoznane zaburzenia zakrzepowe (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4).
- Czynna lub ostatnio przebyta tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, przemijające napady niedokrwienne).
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych.
- Porfiria.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych, tybolon należy stosować wyłącznie w przypadku objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia pacjentki. We wszystkich przypadkach co najmniej raz do roku należy dokonywać starannej oceny stosunku ryzyk do korzyści wynikających z leczenia, a podawanie tybolonu należy kontynuować tylko tak długo, jak korzyści przewyższają ryzyko.

Należy starannie ocenić u każdej pacjentki ryzyko wystąpienia udaru mózgu, raka piersi, a w przypadku zachowanej macicy - raka endometrium (patrz poniżej oraz punkt 4.8), uwzględniając indywidualne czynniki ryzyka oraz częstość występowania i cechy charakterystyczne dla obu nowotworów oraz udaru, w kategoriach reakcji pacjentek na leczenie, zachorowalności i śmiertelności.

Dane dotyczące ryzyka związanego z HTZ lub tybolonem w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednakże z powodu niskiego poziomu bezwzględniego ryzyka u młodszych kobiet, bilans korzyści i ryzyka w tej grupie wiekowej może być bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

Badanie lekarskie i obserwacja

Przed rozpoczęciem stosowania lub po przerwie w stosowaniu HTZ lub tybolonu, należy przeprowadzić z pacjentką pełny wywiad lekarski oraz rodzinny. Wykonując badanie przedmiotowe (w tym badanie ginekologiczne i badanie piersi), należy kierować się danymi uzyskanymi w wywiadzie, jak również zwrócić uwagę na przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu leczniczego. W czasie leczenia zaleca się okresowe kontrole, których częstotliwość i rodzaj powinny być indywidualnie dopasowane do każdej pacjentki. Należy poinformować pacjentki, jakie zmiany w piersiach należy zgłaszać lekarzowi (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania, w tym mammografię, należy wykonywać zgodnie z aktualnie przyjętą praktyką dotyczącą badań przesiewowych, dostosowaną do potrzeb klinicznych danej pacjentki.

Stany wymagające nadzoru

W przypadku obecności któregośkolwiek z niżej wymienionych stanów lub ich wystąpienia w przeszłości i (lub) nasilenia w okresie ciąży lub uprzednio stosowanego leczenia hormonalnego, pacjentkę należy objąć starannym nadzorem. Należy wziąć pod uwagę, że schorzenia te mogą nawracać lub nasilać się w czasie leczenia produktem leczniczym Tibolone Aristo, w szczególności:

- Mięśniak gładkokomórkowy (włóknakomięśniak gładki macicy) lub endometrioza.
- Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej).
- Czynniki ryzyka nowotworów zależnych od estrogenów, np. rak piersi u krewnego pierwszego stopnia.
- Nadciśnienie tętnicze.
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby).
- Cukrzyca z zajęciem naczyń lub bez niego.
- Kamica żółciowa.
- Migrena lub (silne) bóle głowy.
- Toczeń rumieniowaty układowy.
- Hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz niżej).
- Padaczka.
- Astma.
- Otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia:

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia przeciwwskazania oraz w następujących sytuacjach:

- Żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby.
- Istotny wzrost ciśnienia tętniczego.
- Wystąpienie po raz pierwszy migrenowych bólów głowy.

Hiperplazja i rak endometrium

- Dostępne dane uzyskane z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną są sprzeczne; jednakże badania obserwacyjne zgodnie wykazały, że kobiety, które stosowały tybolon w normalnej praktyce klinicznej, narażone były na zwiększone ryzyko rozpoznania raka endometrium (patrz także punkt 4.8). W tych badaniach ryzyko wzrastało wraz z wydłużeniem czasu stosowania produktu leczniczego. Tibolon zwiększa grubość endometrium mierzoną w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym.
- W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia i plamienia w środku cyklu (patrz także punkt 5.1). Należy poinformować pacjentki, aby zgłaszały wszelkie krwawienia lub plamienia w środku cyklu, jeśli występują one nadal po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, jeśli wystąpią po tym czasie lub jeśli utrzymują się po zakończeniu leczenia. Pacjentkę należy skierować na badanie ginekologiczne, które może obejmować biopsję endometrium, w celu wykluczenia złośliwego nowotworu endometrium.

Rak piersi

Metaanaliza badań epidemiologicznych, obejmująca m.in. badanie „Million Women Study” (MWS), wykazała istotne zwiększenie ryzyka raka piersi podczas stosowania dawki 2,5 mg. Ryzyko było widoczne po 3 latach stosowania tybolonu i zwiększało się w ciągu kilku lat oraz wraz z wydłużeniem okresu przyjmowania leku, patrz punkt 4.8. Po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem

maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

Nie ma danych na temat utrzymywania się ryzyka po odstawieniu leczenia tibolonem, ale nie można wykluczyć podobnego zjawiska.

HTZ, a szczególnie jednoczesne stosowanie leczenia skojarzonego estrogen-progestagen, zwiększa gęstość tkanki piersiowej w obrazach mammograficznych, co może niekorzystnie wpływać na wykrywanie raka piersi w badaniu radiologicznym.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje dużo rzadziej niż rak piersi.

Dane epidemiologiczne uzyskane z dużej metaanalizy wskazują na nieco zwiększone ryzyko wystąpienia tego nowotworu u pacjentek stosujących HTZ zawierającą tylko estrogen lub skojarzenie estrogenu z progestagenem, które to ryzyko staje się widoczne w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się z czasem po zakończeniu leczenia.

Niektóre inne badania, w tym badanie „Women's Health Initiative” (WHI), sugerują, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieco mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

W badaniu „Million Women Study” wykazano, że ryzyko względne wystąpienia raka jajnika podczas stosowania tybolonu było podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem innych rodzajów HTZ.

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

- HTZ zawierająca estrogen lub estrogen-progestagen wiąże się z 1,3-3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju ŻChZZ, tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż w latach późniejszych (patrz punkt 4.8). W badaniu epidemiologicznym z wykorzystaniem bazy danych z Wielkiej Brytanii, ryzyko wystąpienia ŻChZZ związanej ze stosowaniem tybolonu było mniejsze niż ryzyko związane ze stosowaniem konwencjonalnej HTZ, ale jedynie niewielki odsetek pacjentek stosował podczas badania tybolon i dlatego nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka w porównaniu do pacjentek niestosujących terapii hormonalnej.
- Pacjentki z rozpoznaną zwiększoną krzepliwością krwi narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia ŻChZZ, a stosowanie HTZ lub tybolonu może dodatkowo zwiększać to ryzyko. Dlatego stosowanie HTZ jest przeciwwskazane w tej grupie pacjentek (patrz punkt 4.3).
- Ogólnie uznane czynniki ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej obejmują: stosowanie estrogenów, podeszły wiek, duży zabieg chirurgiczny, przedłużające się unieruchomienie, otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ciążę/okres popołogowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) i raka. Brak jest zgodności opinii co do potencjalnego wpływu obecności żyłaków na wystąpienie ŻChZZ. Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów po leczeniu chirurgicznym, konieczne jest rozważenie zastosowania postępowania zapobiegającego wystąpieniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej po zabiegu. Jeżeli spodziewane jest okresowe unieruchomienie po planowanym zabiegu chirurgicznym, zaleca się czasowe zaprzestanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej przez okres 4 do 6 tygodni przed zabiegiem chirurgicznym. Leczenie hormonalne nie powinno być ponownie rozpoczynane do czasu osiągnięcia przez pacjentkę pełnej sprawności ruchowej.
- W przypadku kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z krewnym pierwszego stopnia, u którego zakrzepica wystąpiła w młodym wieku, można zalecić przeprowadzenie badania przesiewowego po dokładnym rozważeniu jego ograniczeń (jedynie część zaburzeń prowadzących do zwiększonej krzepliwości może być wykryta w badaniach przesiewowych). Stosowanie HTZ lub tybolonu jest przeciwwskazane, jeżeli zostanie rozpoznane zaburzenie powodujące zwiększenie krzepliwości, a u członków rodziny występowała zakrzepica lub jeżeli zaburzenia są ciężkie (np. niedobór antytrombiny, białka S lub białka C, lub złożone postaci tych niedoborów).
- U pacjentek, które już są w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego, konieczne jest staranne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania HTZ lub tybolonu.

- Jeśli po rozpoczęciu leczenia dojdzie do rozwoju ŻChZZ, lek należy odstawić. Pacjentkę należy poinformować, aby niezwłocznie zgłosiła się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów mogących wskazywać na zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (np. bolesny obrzęk nogi, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Ryzyko choroby wieńcowej

Brak dowodów z randomizowanych badań z grupą kontrolną na ochronne działanie tybolonu przed wystąpieniem zawału mięśnia sercowego u pacjentek z lub bez istniejącej choroby wieńcowej, które otrzymywały HTZ z zastosowaniem produktów zawierających estrogen-progestagen lub jedynie estrogen. W badaniu epidemiologicznym z zastosowaniem bazy GPRD nie znaleziono dowodów wskazujących na ochronne działanie przed wystąpieniem zawału mięśnia sercowego u pacjentek po menopauzie, które przyjmowały tybolon.

Niedokrwienny udar mózgu

- Tibolon zwiększa ryzyko wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu od pierwszego roku leczenia (patrz punkt 4.8). Podstawowe ryzyko wystąpienia udaru zależy w dużym stopniu od wieku, a wpływ tybolonu zwiększa się wraz z wiekiem.

Inne stany

- Tibolone Aristo nie jest przeznaczony do stosowania w celu antykoncepcyjnym.
- Leczenie produktem leczniczym Tibolone Aristo powoduje znaczące, zależne od dawki zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (z 16,7% przy dawce 1,25 mg do 21,8% przy dawce 2,5 mg po 2 latach). Całkowite stężenia triglicerydów i lipoprotein były także zmniejszone. Zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji VLDL nie było zależne od dawki. Stężenie cholesterolu frakcji LDL pozostało niezmiennione. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.
- Estrogeny mogą powodować zatrzymywanie płynów i dlatego należy uważnie obserwować pacjentki z nieprawidłową czynnością serca lub nerek.
- Należy uważnie obserwować pacjentki w czasie terapii zastępczej estrogenami lub HTZ, u których wcześniej stwierdzono hipertriglicydemię, ponieważ w rzadkich przypadkach podczas leczenia z zastosowaniem estrogenów obserwowano znaczne zwiększenie triglicerydów w osoczu krwi, które prowadziło do zapalenia trzustki.
- Leczenie produktem leczniczym Tibolone Aristo prowadzi do niewielkiego zmniejszenia stężenia globuliny wiążącej hormony tarczycy (ang. thyroid binding globulin, TBG) oraz stężenia całkowitej tyroksyny - T₄. Stężenia całkowitej trijodotyroniny - T₃ pozostają bez zmiany. Tibolone Aristo zmniejsza stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. sex hormone-binding globulin, SHBG), podczas gdy stężenia globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. corticoid binding globulin, CBG) oraz wolnego kortyzolu pozostają bez zmiany.
- HTZ nie powoduje poprawy funkcji poznawczych. Istnieje pewna liczba dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia otępienia u kobiet, u których stosowanie HTZ z wykorzystaniem produktów złożonych lub zawierających tylko estrogen rozpoczęto po 65. roku życia.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tybolon może zwiększać aktywność fibrynolityczną, co może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych. Takie działanie obserwowano podczas podawania warfaryny. Dlatego należy dokładnie monitorować pacjentki przyjmujące jednocześnie produkt leczniczy Tibolone Aristo i leki przeciwzakrzepowe, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Tibolone Aristo lub kończenia jednoczesnego stosowania tego leku. Jeśli konieczne, dawkę warfaryny należy dostosować.

Informacje dotyczące interakcji farmakokinetycznych tybolonu są ograniczone. Jedno badanie *in vivo* wykazało, że jednoczesne stosowanie tybolonu może w umiarkowany sposób wpływać na

farmakokinetykę midazolamu - substratu cytochromu P450 3A4. Na podstawie tej obserwacji można oczekiwać także interakcji z innymi substratami cytochromu CYP3A4.

Związki indukujące aktywność CYP3A4, takie jak: barbiturany, karbamazepina, hydantoiny i ryfampicyna, mogą zwiększać metabolizm tybolonu a tym samym wpływać na jego działanie terapeutyczne.

Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

Klinicznie, zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do osłabienia ich działania i zmian w profilu krwawień macicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie tybolonu w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Tibolone Aristo pacjentka zajdzie w ciążę, leczenie tym produktem należy natychmiast przerwać. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących ekspozycji na Tibolone Aristo w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Tybolon wykazywał działanie teratogenne u królików (patrz punkt 5.3.). Ryzyko dla człowieka jest nieznane.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Tibolone Aristo w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany jakikolwiek wpływ produktu leczniczego Tibolone Aristo na czujność i koncentrację.

4.8 Działania niepożądane

W tym punkcie opisano działania niepożądane, które zarejestrowano w 21 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w tym w badaniu LIFT), w których 4 079 kobiet stosowało dawki terapeutyczne (1,25 mg lub 2,5 mg) tybolonu a 3 476 kobiet otrzymywało placebo. Czas leczenia w tych badaniach wynosił od 2 miesięcy do 4,5 roku. Tabela 1 przedstawia działania niepożądane, których częstość występowania była statystycznie istotnie większa podczas stosowania tybolonu w porównaniu do placebo.

Tabela 1. Działania niepożądane produktu leczniczego Tibolone Aristo

Klasyfikacja układów i narządów	Często >1%,<10%	Niezbyt często >0,1%,<1%	Rzadko >0,01%,<0,1%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Obrzęk**	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból podbrzusza	Ból brzucha**	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne owłosienie	Trądzik	Świąd**
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Upławy Przerost endometrium Krwawienie pomenopauzalne Tkliwość piersi Świąd narządów płciowych	Dyskomfort w piersiach Zakażenie grzybicze Grzybica pochwy	

Badania diagnostyczne	Kandydoza pochwy	Ból brodawek
	Krwawienie z pochwy	sutkowych
	Ból w obrębie miednicy	
	Dysplazja szyjki macicy	
	Wydzielina z dróg rodnych	
	Zapalenie sromu i pochwy	
	Zwiększenie masy ciała	
	Nieprawidłowy wymaz z szyjki macicy*	

*Zazwyczaj zmiany łagodne. Częstość występowania patologii szyjki macicy (rak szyjki macicy) nie była zwiększona w grupie leczonej tybolonem w porównaniu do grupy stosującej placebo.

**Te działania niepożądane zidentyfikowano w badaniach po wprowadzeniu tybolonu do obrotu. Kategorię częstości występowania oszacowano na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Po wprowadzeniu tybolonu do obrotu obserwowano też inne działania niepożądane, w tym: zawroty głowy, wysypkę, łojotokowe zapalenie skóry, ból głowy, migrenę, zaburzenia widzenia (w tym widzenie nieostre), depresję, wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy, taki jak ból stawów lub mięśni oraz zmiany w parametrach czynności wątroby.

Ryzyko raka piersi

- Obserwowano prawie 2-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet stosujących złożone produkty estrogenowo-progestagenowe przez ponad 5 lat.
- Zwiększenie ryzyka u pacjentek stosujących produkty zawierające tylko estrogen i tybolon było istotnie mniejsze niż obserwowane u pacjentek przyjmujących złożone produkty estrogenowo-progestagenowe.
- Poziom ryzyka jest zależny od czasu trwania leczenia (patrz punkt 4.4).
- Przedstawiono wyniki największego badania epidemiologicznego (MWS).

Tabela 2. Badanie „Million Women Study” (MWS) – szacowane ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Zakres wieku (lata)	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet niestosujących HTZ w okresie 5 lat*2	Współczynnik ryzyka #	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95%CI)
HTZ zawierająca tylko estrogen			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Złożona HTZ, zawierająca estrogen-progestagen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tybolon			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)

*W oparciu o podstawową częstość występowania w krajach rozwiniętych

#Współczynnik ogólnego ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, ale rośnie wraz z wydłużeniem czasu stosowania

Ryzyko raka endometrium

Ryzyko zachorowania na raka endometrium wynosi około 5 na każde 1 000 kobiet z zachowaną macicą, niestosujących HTZ ani tybolonu.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, które obejmowało kobiety bez wyjściowego badania przesiewowego w kierunku nieprawidłowości endometrium, co zatem odzwierciedlało praktykę kliniczną, wykazano zwiększone ryzyko raka endometrium, (badanie LIFT, średnia wieku 68 lat). W tym badaniu, po 2,9 roku, w grupie placebo (n=1 733) nie zdiagnozowano żadnego przypadku raka endometrium, w porównaniu do 4 przypadków raka endometrium w grupie otrzymującej tybolon (n=1 746). Odpowiada to rozpoznaniu 0,8 dodatkowego przypadku raka

endometrium na każde 1 000 kobiet przyjmujących tybolon przez jeden rok w tym badaniu (patrz punkt 4.4).

Rak jajnika

Stosowanie HTZ zawierającej tylko estrogen lub produkty złożone zawierające estrogen-progestagen wiązało się z nieco zwiększonym ryzykiem rozpoznania raka jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko raka jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ, w porównaniu z kobietami, 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, wynik ten wskazywał na 1 dodatkowy przypadek na 2 000 kobiet stosujących HTZ. W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosowały HTZ, blisko 2 kobiety na 2 000 będą miały rozpoznanego raka jajnika w ciągu 5 lat.

W badaniu „Million Women Study”, stosowanie tybolonu przez 5 lat prowadziło do wystąpienia 1 dodatkowego przypadku raka na 2 500 kobiet (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu

- Ryzyko względne wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu nie zależy od wieku ani czasu stosowania HTZ, jednakże ponieważ wyjściowe ryzyko silnie zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru niedokrwiennego u kobiet stosujących HTZ lub tybolon zwiększa się wraz z wiekiem, patrz punkt 4.4.
- W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, które trwało 2,9 roku, wykazano 2,2-krotny wzrost ryzyka wystąpienia udaru mózgu u kobiet (średnia wieku 68 lat), które stosowały tybolon w dawce 1,25 mg (28/2249), w porównaniu z placebo (13/2257). W większości (80%) były to udary niedokrwienne.
- Wyjściowe ryzyko wystąpienia udaru było silnie zależne od wieku. Dlatego wyjściową częstość występowania udaru po 5 latach oszacowano na 3 przypadki na 1 000 kobiet w wieku 50-59 lat i na 11 przypadków na 1 000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat.
- W przypadku kobiet stosujących tybolon przez 5 lat, liczbę dodatkowych przypadków szacuje się na około 4 na 1 000 kobiet w wieku od 50 do 59 stosujących lek i 13 na 1 000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat stosujących lek.

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku z leczeniem produktami złożonymi estrogenowo-progestagenowymi:

- Długotrwałe stosowanie HTZ zawierającej tylko estrogen lub złożonych produktów estrogenowo-progestagenowych wiązało się z nieco zwiększonym ryzykiem raka jajnika. Badanie „Million Women Study” wykazało, że stosowanie HTZ przez 5 lat prowadzi do wystąpienia 1 dodatkowego przypadku raka jajnika na 2 500 kobiet stosujących HTZ. Badanie to pokazało, że ryzyko względne wystąpienia raka jajnika przy stosowaniu tybolonu było podobne do ryzyka związanego z innymi rodzajami HTZ.
- Terapia HTZ wiąże się z 1,3-3-krotnym wzrostem względnego ryzyka rozwoju ŻChZZ, tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

Tabela 3. Badanie WHI – Dodatkowe ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej w ciągu 5 lat stosowania leku

Zakres wieku (lata)	Częstość na 1 000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka (95%CI)	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ
Produkty lecznicze doustne zawierające tylko estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Złożone produkty lecznicze doustne zawierające estrogen i progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Badanie u kobiet bez ciąży

- Ryzyko choroby wieńcowej jest nieco większe u kobiet w wieku powyżej 60 lat stosujących HTZ z użyciem złożonych produktów estrogenowo-progestagenowych (patrz punkt 4.4). Nie ma dowodów wskazujących, że ryzyko zawału mięśnia sercowego przy stosowaniu tybolonu różni się od ryzyka przy stosowaniu innych HTZ.
- Choroby pęcherzyka żółciowego.
- Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- Prawdopodobne otępienie u pacjentek powyżej 65 roku życia (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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ostra toksyczność tybolonu u zwierząt jest bardzo mała. Dlatego nie oczekuje się wystąpienia objawów toksyczności nawet po przyjęciu kilku tabletek jednocześnie. W przypadkach ostrego przedawkowania mogą wystąpić nudności, wymioty i krwawienie z dróg rodnych. Nie jest znane specyficzne antidotum. W razie konieczności należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu rozrodczego, inne estrogeny
Kod ATC: G03CX01

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Po podaniu doustnym tybolon jest szybko metabolizowany do trzech związków, które odpowiadają za działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Tibolone Aristo. Dwa z tych metabolitów (3α -OH-tybolon i 3β -OH-tybolon) wykazują aktywność podobną do estrogenów, podczas gdy trzeci metabolit ($\Delta 4$ -izomer tybolonu) wykazuje aktywność podobną do progestagenów i androgenów.

Produkt leczniczy Tibolone Aristo uzupełnia niedobory estrogenów u kobiet w wieku pomenopauzalnym i łagodzi objawy wynikające z menopauzy.

Informacje uzyskane z badan klinicznych dotyczących tybolonu

- Łagodzenie objawów niedoboru estrogenów
 - Złagodzenie objawów menopauzalnych uzyskuje się zwykle w pierwszych kilku tygodniach leczenia.
- Wpływ na endometrium i charakter krwawień
 - Zgłaszano przypadki hiperplazji endometrium oraz raka endometrium u pacjentek leczonych tybolonem (patrz punkty 4.4 i 4.8).
 - Brak krwawienia miesięczkowego odnotowano u 88% kobiet stosujących tybolon w dawce 2,5 mg po 12 miesiącach leczenia. Krwawienie w środku cyklu i (lub) plamienie odnotowano u 32,6% kobiet w pierwszych 3 miesiącach leczenia i u 11,6% kobiet po 11-12 miesiącach leczenia.

- Wpływ na piersi
 - W badaniach klinicznych gęstość tkanki piersiowej w obrazach mammograficznych nie zwiększyła się u kobiet leczonych tybolonem w stosunku do placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tybolon ulega szybkiemu i intensywnemu wchłanianiu.

Metabolizm

Z powodu szybkiego metabolizmu stężenie tybolonu w osoczu jest bardzo małe. Stężenie w osoczu $\Delta 4$ -izomeru tybolonu jest także bardzo małe. Dlatego też nie można było określić niektórych parametrów farmakokinetycznych. Maksymalne stężenia metabolitów 3α -OH i 3β -OH w osoczu są większe, ale nie dochodzi do ich akumulacji.

Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne tybolonu (2,5 mg)

	Tybolon		Metabolit 3α -OH		Metabolit 3β -OH		$\Delta 4$ -izomer	
	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)			53,23	44,73	16,23	9,20		

SD=dawka pojedyncza, MD=podanie wielokrotne

Eliminacja

Tybolon jest wydalany głównie w postaci metabolitów skoniugowanych (głównie siarczanów). Część podanego leku jest wydalana z moczem, ale większość usuwana jest z kałem.

Spożywanie pokarmu nie wywiera znaczącego wpływu na stopień wchłaniania leku.

Nie obserwowano korelacji pomiędzy czynnością nerek i parametrami farmakokinetycznymi tybolonu i jego metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach tybolon zaburzał płodność i wykazywał działanie embriotoksyczne ze względu na swoje właściwości hormonalne. Tybolon nie wykazywał działania teratogennego u myszy i szczurów. Tybolon wykazywał działanie teratogenne u królików po podaniu dawek bliskich dawkom powodujących poronienie (patrz punkt 4.6). Tybolon nie wykazywał działania genotoksycznego w warunkach *in vivo*. Chociaż działanie rakotwórcze obserwowano u niektórych szczepów szczurów (guzy wątroby) i myszy (guzy pęcherza moczowego), kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest pewne.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia ziemniaczana
Askorbylu palmitynian

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium z nadrukowanym kalendarzem w opakowaniach po 1x28, 1x30 i 3x28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24915

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.09.2018, 21.07.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

grudzień 2022