

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tibolon Aristo® 2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2,5 mg Tibolon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält rund 75 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis weißliche, runde Tabletten von rund 6 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt.

Bei allen Frauen sollte einer Entscheidung, Tibolon zu verschreiben, eine Bewertung der Gesamtrisiken der individuellen Patientin zugrunde gelegt werden. Insbesondere bei Frauen über 60 Jahre sollte auch das Schlaganfallrisiko berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung beträgt eine Tablette täglich. Eine Dosisanpassung für ältere Menschen ist nicht erforderlich.

Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder einem anderen Getränk jeden Tag möglichst zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden.

Sowohl zu Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer (siehe auch Abschnitt 4.4) anzuwenden.

Eine separate Gestagen-Gabe sollte zusätzlich zur Behandlung mit Tibolon Aristo® nicht erfolgen.

Beginn der Behandlung mit Tibolon Aristo®
Frauen, bei denen die Menopause auf natürliche Weise einsetzt, sollten die Behandlung mit Tibolon Aristo® frühestens 12 Monate nach ihrer letzten natürlichen Monatsblutung beginnen. Im Falle einer operativ bedingten Menopause kann die Behandlung mit Tibolon Aristo® sofort begonnen werden.

Jede irreguläre/unerwartete Vaginalblutung, egal ob unter einer HRT-Behandlung oder nicht, sollte vor Beginn der Behandlung mit Tibolon Aristo® medizinisch abgeklärt werden, um eine Malignität auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Wechsel ausgehend von einem sequenziellen oder kombiniert-kontinuierlichen HRT-Präparat

Bei einem Wechsel ausgehend von einem sequenziellen HRT-Präparat sollte die Behandlung mit Tibolon Aristo® am nächsten Tag nach dem Beenden der vorherigen Be-

handlung begonnen werden. Bei einem Wechsel ausgehend von einem kombiniert-kontinuierlichen HRT-Präparat kann die Behandlung mit Tibolon Aristo® zu einem beliebigen Zeitpunkt begonnen werden.

Vergessen einer Dosis

Eine vergessene Dosis sollte, nachdem dies bemerkt wurde, schnellstmöglich eingenommen werden, es sei denn, die Einnahme ist bereits mehr als 12 Stunden überfällig. In letzterem Fall sollte die vergessene Dosis nicht nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur normal vorgesehenen Zeit eingenommen werden. Das Vergessen einer Dosis kann die Wahrscheinlichkeit für eine Durchbruchblutung und Schmierblutung erhöhen.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht – Tibolon erhöhte das Risiko des Wiederauftretens der Brustkrebserkrankung in einer Placebo-kontrollierten Studie
- Bestehender estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom)
- Nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Jegliche bestehende oder zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrurie
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Tibolon sollte nur so lange angewendet werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Bei jeder Frau sollte das Schlaganfallrisiko und das Brustkrebsrisiko und bei Frauen mit intaktem Uterus auch das Risiko für Endometriumkrebs sorgfältig unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren beurteilt werden (siehe auch weiter unten und Abschnitt 4.8). Hierbei sollten Häufigkeit und Charakteristika beider Krebserkrankungen und eines Schlaganfalls im Hinblick auf das Ansprechen auf die Therapie, Morbidität und Mortalität berücksichtigt werden.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT oder der

Behandlung mit Tibolon bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie oder der Behandlung mit Tibolon ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Tibolon Aristo® auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (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 Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

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

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft oder Diagnostizierung einer Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -karzinom

- Die vorliegenden 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 eines Endometriumkarzinoms haben (siehe auch Abschnitt 4.8). In diesen Studien stieg das Risiko mit zunehmender Behandlungsdauer an. Mit transvaginalen Ultraschall wurde eine Zunahme der Endometriumdicke unter Tibolon gemessen.
- Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten (siehe auch Abschnitt 5.1). Den Patientinnen sollte geraten werden, sich mit jeder Durchbruch- oder Schmierblutung, die nach 6-monatiger Behandlung noch immer oder erstmalig auftritt oder nach Therapieende anhält, an ihren Arzt zu wenden. Bei der Patientin sollte dann eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden, die wahrscheinlich eine Biopsie des Endometriums mit einschließt, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

- Hinweise bezüglich eines Brustkrebsrisikos in Verbindung mit Tibolon sind nicht schlüssig. Die Million Women Study (MWS) hat einen signifikanten Anstieg des Brustkrebsrisikos in Verbindung mit einer Dosis von 2,5 mg festgestellt. Das Risiko zeigte sich nach einigen Anwendungsjahren, stieg mit zunehmender Behandlungsdauer an und kehrte einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück (siehe Abschnitt 4.8). In einer Studie basierend auf der General Practice Research Database (GPRD) 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.

Venöse Thromboembolie

- Eine Hormonsubstitutionstherapie mit Estrogenen oder Estrogen-Gestagen-Kombinationen ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für

tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8). In einer epidemiologischen Studie auf der Basis einer britischen Datenbank war das VTE-Risiko unter Tibolon niedriger als bei konventionellen Präparaten zur Hormonsubstitutionstherapie, wobei jedoch nur ein kleiner Anteil der Frauen Tibolon angewendet hat und im Vergleich zur Nichtanwendung ein gering höheres Risiko nicht ausgeschlossen werden kann.

- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonsubstitutionstherapie oder die Gabe von Tibolon kann dieses Risiko erhöhen. Eine Hormonsubstitutionstherapie ist demzufolge bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI >30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE. Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die Hormonsubstitutionstherapie oder die Gabe von Tibolon 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen.). 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 oder die Gabe von Tibolon kontraindiziert.
- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT oder Tibolon das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der Hormonsubstitutionstherapie entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

- Es gibt keine Hinweise aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht. Eine epidemiologische Studie auf Basis der GPRD-Datenbank (General Practice Research Database) ergab keinen Beleg für einen Schutz vor Myokardinfarkt bei postmenopausalen Frauen unter Tibolon.

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 Erkrankungszustände

- Tibolon Aristo® ist nicht zur kontraceptiven Anwendung bestimmt.
- Die Behandlung mit Tibolon Aristo® führt zu einer deutlichen, dosisabhängigen Abnahme der HDL-Cholesterolspiegel (zwischen –16,7 % mit 1,25 mg und –21,8 % mit 2,5 mg nach 2 Jahren). Gesamt-Triglyzerid und Lipoprotein(a)-Spiegel nehmen auch ab. Die Abnahme der Gesamt-Cholesterols- und VLDL-Cholesterolspiegel ist nicht dosisabhängig. Der LDL-Cholesterolspiegel bleibt unverändert. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist noch nicht bekannt.
- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Die Behandlung mit Tibolon Aristo® führt zu einer sehr geringen Abnahme von Thyroxin bindendem Globulin (TBG) und Gesamt-T4. Der Serumspiegel von Gesamt-T3 bleibt unverändert. Tibolon Aristo® senkt den Serumspiegel von Sexualhormon bindendem Globulin (SHBG), wohingegen der Serumspiegel von Cortisol bindendem Globulin (CBG) und frei zirkulierendem Cortisol unbeeinflusst bleibt.
- Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Die Anwendung von Tibolon Aristo® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder

Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tibolon kann zur Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität im Blut und damit zur Verstärkung der Wirkung von Antikoagulanzen führen. Diese Wirkung wurde an Warfarin gezeigt. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Tibolon Aristo® und Antikoagulanzen mit Vorsicht vorgegangen werden, insbesondere wenn die Behandlung mit Tibolon Aristo® begonnen oder beendet wird. Die Warfarindosis sollte gegebenenfalls angepasst werden.

Es gibt nur begrenzte Informationen hinsichtlich der pharmakokinetischen Interaktionen mit Tibolon. Eine *In-vivo*-Studie zeigte, dass die gleichzeitige Behandlung mit Tibolon die Pharmakokinetik des Cytochrom-P450-3A4-Substrates Midazolam in mäßigem Ausmaß beeinträchtigt. Vor diesem Hintergrund können Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen CYP3A4-Substraten erwartet werden.

CYP3A4 induzierende Substanzen wie Barbiturate, Carbamazepin, Hydantoinderivate und Rifampicin können den Metabolismus von Tibolon beschleunigen und dadurch die therapeutische Wirkung beeinflussen.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene über CYP3A4 induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tibolon ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls während der Medikation mit Tibolon Aristo®

eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Über die Auswirkungen von Tibolon Aristo® auf eine Schwangerschaft liegen keine klinischen Daten vor. In Tierversuchen zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Tibolon Aristo® ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es sind keine Auswirkungen von Tibolon Aristo® auf die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Dieser Abschnitt beschreibt Nebenwirkungen, die in 21 Placebo-kontrollierten 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 betrug in diesen Studien zwischen 2 Monaten und 4,5 Jahren. Tabelle 1 zeigt jene Nebenwirkungen, die während der Behandlung statistisch signifikant häufiger unter Tibolon als unter Placebo auftraten.

Nach dem Inverkehrbringen wurden weitere Nebenwirkungen beobachtet: Schwindel, Hautausschlag, seborrhoische Dermatitis, Kopfschmerzen, Migräne, Sehstörungen (darunter auch unscharfes Sehen), Depressionen, Wirkungen auf den Bewegungsapparat wie Myalgie und Arthralgie sowie veränderte Leberfunktionsparameter.

Brustkrebs

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie oder Tibolon ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwen-

derinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten epidemiologischen Studie (Million Women Studie) sind nachfolgend in Tabelle 2 auf Seite 4 dargestellt.

Risiko für Endometriumkarzinom

- Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT oder Tibolon anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.
- Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Frauen, die zu Beginn nicht auf Anomalien des Endometriums hin untersucht wurden, und somit die klinische Praxis widerspiegelte, zeigte das höchste Risiko für Endometriumkrebs (LIFT-Studie, Durchschnittsalter 68 Jahre). In dieser Studie wurde nach 2,9 Jahren kein Endometriumkrebs in der Placebo-Gruppe (n = 1.773) diagnostiziert, verglichen mit 4 Diagnosen von Endometriumkrebs in der Tibolon-Gruppe (n = 1.746). Dies entspricht 0,8 zusätzlichen Diagnosen von Endometriumkrebs bei 1.000 Frauen, die im Rahmen dieser Studie ein Jahr lang Tibolon einnahmen (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

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Tibolon Aristo®

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Ödem**	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Unterbauchschmerz	Abdominalbeschwerden**	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Abnormes Haarwachstum	Akne	Pruritus**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Scheidenausfluss, Zunahme der Endometriumdicke, postmenopausale Blutung, Brustspannen, genitaler Pruritus, vaginale Candidiasis, Vaginalblutung, Beckenschmerz, zervixale Dysplasie, Genitalausfluss, Vulvovaginitis	Brustschmerz, Pilzinfektion, vaginale Pilzinfektion, Brustwarzenschmerz	
Untersuchungen	Gewichtszunahme, abnormer Zervix-Abstrich*		

* In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um gutartige Veränderungen. Pathologische Befunde der Zervix (Zervixkarzinom) waren unter Tibolon im Vergleich mit Placebo nicht erhöht.

** Diese Nebenwirkungen sind im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen identifiziert worden. Die Häufigkeitskategorie wurde anhand relevanter klinischer Studien geschätzt.

Tabelle 2: Million Women Study (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1000 HRT-Nicht-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Relatives Risiko [#]	Zusätzliche Fälle bei 1000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)
Estrogen-Monotherapie			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogen-Gestagen-Kombination			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
Tibolon			
50–65	9–12	1,3	3 (0–6)

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

[#] Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

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-jähriger Einnahme von Tibolon ein zusätzlicher Fall pro 2500 Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko für ischämischen Schlaganfall

- Das relative Risiko für einen ischämischen Schlaganfall 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 mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren, die 1,25 mg Tibolon einnahmen, im Vergleich zu Placebo schätzungsweise um das 2,2-Fache erhöht (28/2.249 im Vergleich zu 13/2.257). Die Mehrzahl (80%) der Schlaganfälle war ischämisch.
- Das Grundrisiko für einen Schlaganfall ist stark altersabhängig. So beträgt die Grundinzidenz für 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.
- Die Anzahl zusätzlicher Fälle bei Frauen, die Tibolon über 5 Jahre anwenden, beträgt schätzungsweise 4 pro 1.000 Frauen im Alter von 50–59 Jahren und 13 pro 1.000 Frauen im Alter von 60–69 Jahren.

Weitere Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Estrogen- und Estrogen/Gestagen-Behandlung berichtet:

- Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Venen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind in Tabelle 3 dargestellt.
- Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von

über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt keine Hinweise, die nahelegen, dass sich das Risiko eines Myokardinfarkts unter Tibolon im Vergleich zu anderen HRT unterscheidet.

- Erkrankung der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Tieren ist die akute Toxizität von Tibolon sehr gering. Daher kann davon ausgegangen werden, dass es auch bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Tabletten nicht zu Vergiftungserscheinungen kommt. Im Fall einer akuten Überdosierung kann es zu Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutungen kommen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Sofern notwendig, kann eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Tibolon
ATC-Code: G03CX01

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Nach oraler Verabreichung wird Tibolon rasch metabolisiert, woraus drei Verbindungen hervorgehen, die alle zum pharmakodynamischen Profil von Tibolon Aristo® beitragen. Zwei dieser Metaboliten (3α-OH-Tibolon und 3β-OH-Tibolon) weisen estrogenartige Aktivität auf, der dritte Metabolit (ein Δ4-Isomer von Tibolon) hingegen weist gestagen- und androgenartige Aktivität auf.

Tibolon Aristo® ersetzt den Ausfall der Estrogenproduktion bei postmenopausalen Frauen und lindert menopausale Beschwerden.

Angaben zu den klinischen Studien

- Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome
 - Eine Linderung von Wechselljahresbeschwerden wird im Allgemeinen in den ersten Wochen der Behandlung erzielt.
- Wirkungen auf das Endometrium und das Blutungsmuster
 - Bei Patientinnen, die mit Tibolon behandelt wurden, ist von Endometriumhyperplasie und Endometriumkrebs berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).
 - Amenorrhoe wurde bei 88 % der Frauen nach 12 Monaten Behandlung mit Tibolon berichtet. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen wurden bei 32,6 % der Frauen in den ersten 3 Behandlungsmonaten und bei 11,6 % nach 11–12 Behandlungsmonaten berichtet.
- Auswirkungen auf die Brustdrüse
 - In klinischen Studien wurde bei Frauen, die mit Tibolon behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo keine erhöhte mammographische Dichte festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tibolon wird nach oraler Verabreichung schnell und zu einem großen Teil aufgenommen. Die Einnahme von Mahlzeiten hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Aufnahme von Tibolon.

Tabelle 3: WHI-Studien – Zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95%-KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (3–10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Biotransformation

Durch die rasche Metabolisierung ist der Serumspiegel von Tibolon sehr gering. Der Serumspiegel des Δ 4-Isomers von Tibolon ist ebenfalls sehr gering. Aus diesem Grund konnten einige der pharmakokinetischen Parameter nicht bestimmt werden. Die maximalen Serumspiegel der 3α -OH- und 3β -OH-Metaboliten sind höher. Es tritt jedoch keine Akkumulation auf.

Siehe Tabelle 4

Elimination

Die Ausscheidung von Tibolon erfolgt hauptsächlich in Form von konjugierten (meist sulfatierten) Metaboliten. Ein Teil der verabreichten Verbindung wird mit dem Urin ausgeschieden, doch der Großteil wird über die Fäzes eliminiert.

Zwischen der Funktionsfähigkeit der Nieren und den pharmakokinetischen Parametern von Tibolon und seinen Metaboliten wurde kein Zusammenhang gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien hatte Tibolon aufgrund seiner hormonellen Eigenschaften die Fertilität beeinträchtigende und embryotoxische Effekte. Tibolon war bei Mäusen und Ratten nicht teratogen. Bei Kaninchen zeigte sich unter nahezu abortiven Dosierungen ein teratogenes Potenzial (siehe Abschnitt 4.6). Unter *In-vivo*-Bedingungen ist Tibolon nicht genotoxisch. Obwohl kanzerogene Effekte bei bestimmten Stämmen von Ratten (Lebertumoren) und Mäusen (Blasentumoren) beobachtet wurden, ist die diesbezügliche klinische Relevanz unsicher.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
 Kartoffelstärke
 Palmitoylascorbinsäure (Ph. Eur.)
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzlich)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 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 1 x 28 und 3 x 28 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
 Tel.: +49 30 71094 4200
 Fax: +49 30 71094 4250

Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter von Tibolon (2,5 mg)

	Tibolon		3α -OH-Metabolit		3β -OH-Metabolit		Δ 4-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 = Einmalige Dosierung, MD = Mehrmalige Dosierung

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

88812.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.02.2014/22.03.2018

10. STAND DER INFORMATION

04/2018

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin