

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LIVIAL 2,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje tibolonum 2,5 mg.

Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem:
monohydrát laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Kulaté, bílé, ploché tablety se zkosenými hranami a průměrem 6 mm, na jedné straně s označením „MK“ nad číslicí „2“ a „Organon*“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Hormonální substituční terapie (HRT) symptomů nedostatku estrogenů u žen, které jsou alespoň jeden rok po menopauze.
- Prevence osteoporózy u žen po menopauze, u nichž je vysoké riziko vzniku budoucích zlomenin a které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými přípravky schválenými pro prevenci osteoporózy.

U všech žen musí být rozhodnutí o předepsání přípravku Livial založeno na zhodnocení jejich individuálních celkových rizik, obzvláště u starších 60 let, a mělo by zahrnovat zvážení rizika mrtvice (viz bod 4.4 a 4.8).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Užívá se jedna tableta denně. U starších pacientek není nutná úprava dávky. Tablety se polykají spolu s malým množstvím vody nebo jiného nápoje, nejlépe každý den ve stejnou dobu.

Při zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních symptomů je třeba použít nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz též bod 4.4).

Samostatný gestagen nesmí být přidán k léčbě přípravkem Livial.

Začátek léčby přípravkem Livial

V případě přirozené menopauzy mají ženy zahájit léčbu přípravkem Livial 12 měsíců po posledním přirozeném krvácení. V případě chirurgicky navozené menopauzy je možno zahájit léčbu přípravkem Livial ihned.

Jakékoli nepravidelné/neplánované vaginální krvácení, ať již při užívání HRT nebo bez ní, by mělo být vyšetřeno k vyloučení malignit před začátkem užívání přípravku Livial (viz bod 4.3).

Při přechodu ze sekvenčního nebo kontinuálně kombinovaného přípravku HRT

Při přechodu ze sekvenčního přípravku HRT je třeba zahájit léčbu přípravkem Livial hned následující den po skončení předchozího léčebného cyklu. Při přechodu z přípravku kontinuální kombinované HRT je možno zahájit léčbu kdykoliv.

Vynechání tablety

Vynechanou tabletu si má pacientka vzít ihned, jakmile si vzpomene, pokud nezmeškala užití tablety o více než 12 hodin. V opačném případě by měla být opomenutá tableta vynechána a další užitá v obvyklou dobu. Vynechání tablety může zvýšit pravděpodobnost krvácení z průniku a špinění.

4.3 Kontraindikace

- Těhotenství a laktace
- Známý, karcinom prsu uváděný v anamnéze nebo suspektní karcinom prsu – přípravek Livial zvyšoval riziko opětovného výskytu karcinomu prsu v placebem kontrolovaných klinických studiích
- Známé nebo suspektní estrogenně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria)
- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější nebo současný žilní tromboembolismus (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Známá trombofilní porucha (např. deficience proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4)
- Aktivní nebo prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu, mozková mrtvice nebo TIA)
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily do normálu
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Porfýrie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba postmenopauzálních symptomů přípravkem Livial by měla být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba podrobně zvážit rizika a přínos léčby, a to alespoň jednou ročně, a pokračovat v užívání přípravku Livial pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.

Rizika mozkové mrtvice, karcinomu prsu a u žen s intaktní dělohou rizika vzniku karcinomu endometria (viz níže a bod 4.8) by měla být pro každou ženu pečlivě zvážena s ohledem na jednotlivé rizikové faktory. Měly by se vzít v úvahu frekvence a charakteristika obou karcinomů a mozkové mrtvice, jejich odpověď na léčbu, morbidita a mortalita.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT nebo s tibolonem v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

Lékařské vyšetření/kontroly

Před zahájením nebo obnovením HRT nebo užívání tibolonu je nutno zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) by se mělo řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. V průběhu léčby se doporučuje provádět pravidelná kontrolní vyšetření, jejichž frekvence a charakter jsou individuální s ohledem na stav každé pacientky. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny v prsech by měly hlásit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Karcinom prsu“). Vyšetření,

včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby individuálních pacientek.

Stavy, které vyžadují sledování

Pokud je přítomen jakýkoliv z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/nebo se zhoršil v průběhu těhotenství či předchozí hormonální léčby, je třeba pacientku bedlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou vyskytnout opakovaně nebo se mohou během léčby přípravkem Livial zhoršit. Jedná se především o následující:

- Leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže)
- Rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž ke karcinomu prsu z první linie
- Hypertenze
- Poruchy činnosti jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s vaskulárním postižením nebo bez něj
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematodes
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

Důvody okamžitého ukončení léčby:

Léčbu je třeba ukončit v případě zjištění kontraindikací a v následujících situacích:

- žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- významné zvýšení krevního tlaku
- nový výskyt migrenózních bolestí hlavy

Hyperplazie a karcinom endometria

Údaje dostupné z randomizované kontrolované studie jsou v rozporu, nicméně výzkumné studie shodně prokázaly, že ženy, kterým je předepsán přípravek Livial v běžné klinické praxi, mají diagnostikované zvýšené riziko karcinomu endometria (viz také bod 4.8). V těchto studiích se riziko zvyšovalo s délkou užívání. Tibolon zvyšuje tloušťku stěny endometria, což bylo naměřeno transvaginálním ultrazvukem.

V prvních měsících léčby může dojít ke krvácení z průniku a ke špinění (viz bod 5.1). Ženy by měly být poučeny, aby se o jakémkoliv krvácení z průniku a špinění zmínily svému lékaři, pokud stále přetrvává po 6 měsících léčby, pokud začne až po této době nebo pokud pokračuje i po ukončení léčby. Ženy by měly podstoupit gynekologické vyšetření, což může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení endometriální malignity.

Karcinom prsu

Metaanalýza epidemiologických studií zahrnující studii Million Woman Study (MWS) identifikovala signifikantní nárůst rizika karcinomu prsu spojený s užíváním dávky 2,5 mg. Toto riziko se projevilo během 3 let užívání a zvyšuje se s jeho délkou, viz bod 4.8. Po ukončení léčby dodatečné riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí hodnotu závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle. Údaje o přetrvávání rizika po ukončení léčby nejsou u tibolonu k dispozici, nelze však vyloučit podobný vzorec.

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu. Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen - progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje. Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání

kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8). Závěry Million Woman Study ukazují, že relativní riziko karcinomu ovarií je u tibolonu podobné jako riziko spojené s užíváním jiných typů HRT.

Žilní tromboembolismus

HRT je spojována s 1,3 - 3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8). V epidemiologické studii využívající britskou databázi bylo riziko VTE spojené s užíváním tibolonu nižší než riziko spojené s užíváním konvenční HRT, ale pouze malá část zařazených žen užívala v průběhu konání studie tibolon a malý nárůst rizika v porovnání s ženami, které tibolon neužívaly, není možné vyloučit.

U pacientek se známými trombofilními stavy je zvýšené riziko vzniku VTE. Hormonální substituční terapie nebo užívání tibolonu může toto riziko dále zvyšovat. U těchto pacientek je proto HRT kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávané rizikové faktory vzniku VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, delší nehybnost, obezitu (BMI > 30 kg/m²), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematoses (SLE) a onkologická onemocnění. V otázce, jakou roli mohou mít ve VTE křečové žíly, neexistuje shoda.

Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud po plánované operaci bude nutná delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT nebo tibolon vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba by se neměla obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.

U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficeince antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.

U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT nebo tibolonem.

Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek vysadit. Pacientky je třeba upozornit, aby se na svého lékaře obrátily, jakmile si budou vědomy nástupu některého potenciálního symptomu tromboembolismu (např. bolestivé otoky dolních končetin, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe).

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Randomizovaná, kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající ICHS nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a gestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen. V epidemiologické studii využívající databázi GPRD nebyly nalezeny důkazy svědčící, že by užívání tibolonu chránilo postmenopauzální ženy proti infarktu myokardu.

Ischemická cévní mozková příhoda

Tibolon zvyšuje riziko cévní mozkové příhody od prvního roku léčby (viz bod 4.8). Základní riziko mozkové příhody je silně závislé na věku a účinek tibolonu se s věkem zvyšuje.

Další stavy

- Přípravek Livial není určen k užití jako kontracepce.
- Léčba přípravkem Livial má za následek na dávce závislé snížení hladin HDL cholesterolu, (od -16,7 % s dávkou 1,25 mg do -21,8 % s dávkou 2,5 mg za 2 roky). Hladiny celkových triglyceridů a lipoproteinů se rovněž snížily. Snížení hladiny celkového cholesterolu a VLDL-C nebylo závislé na podané dávce. Hladiny LDL-C zůstaly nezměněné. Klinické důsledky těchto nálezů nejsou známy.

- Estrogeny mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba pečlivě sledovat pacientky trpící srdeční či renální dysfunkcí.
- Ženy s preexistující hypertriglyceridemií je třeba v průběhu estrogenové či kombinované hormonální substituční léčby pečlivě sledovat, neboť při estrogenové léčbě pacientek s tímto stavem byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plazmě, což vedlo k pankreatitidě.
- Léčba přípravkem Livial má za následek velmi mírné snížení hladiny globulinu, který váže hormony štítné žlázy (tyroxin vázající globulin, TBG) a celkového T4. Hladiny celkového T3 zůstávají nezměněny. Přípravek Livial snižuje hladinu globulinu vázícího pohlavní hormony (SHBG), zatímco hladiny globulinu vázícího kortikoidy (CBG) a volného kortizolu jsou nezměněny.
- Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.
- Přípravek obsahuje monohydrát laktózy a sacharózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy a fruktózy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-izomaltázové deficienci by tento přípravek neměly užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Livial může zvyšovat fibrinolytickou aktivitu, a tedy i zesilovat účinky antikoagulancií. Tento účinek byl zaznamenán u warfarinu. Opatrnost je nutná při současném podávání přípravku Livial s antikoagulancii, zvláště po zahájení nebo ukončení současné léčby přípravkem Livial. Pokud je to nezbytné, dávka warfarinu by měla být upravena.

Existují pouze limitované informace týkající se farmakokinetických interakcí tibolonu. Studie *in vivo* prokázaly, že současná léčba tibolonem středně významně ovlivňuje farmakokinetiku midazolamu - substrátu cytochromu P450 3A4. Na základě tohoto zjištění lze očekávat interakce s dalšími léky, které jsou substrátem CYP3A4.

Léčiva indukující CYP3A4 jako jsou barbituráty, karbamazepin, hydantoiny a rifampicin mohou zvyšovat metabolismus tibolonu, a tudíž ovlivnit jeho terapeutický účinek.

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a gestagenů přes CYP3A4. Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a gestagenů vést ke sníženému účinku a změnám v profilu děložního krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání přípravku Livial v těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud během léčby přípravkem Livial žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit. Pro přípravek Livial nejsou k dispozici žádné klinické údaje o exponovaných těhotných ženách. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro lidi není známo.

Kojení

Podávání přípravku Livial v období kojení je kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Livial nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tento bod popisuje nežádoucí účinky zaznamenané v 21 placebem kontrolovaných studiích (včetně studie LIFT), při nichž 4 079 žen užívalo terapeutické dávky (1,25 nebo 2,5 mg) přípravku Livial

a 3 476 žen užívalo placebo. Doba trvání léčby v těchto studiích se pohybovala v rozmezí od 2 měsíců do 4,5 let. V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl statisticky významně vyšší při užívání přípravku Livial než při užívání placeba.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky přípravku Livial

Třídy orgánových systémů	Časté nežádoucí účinky $\geq 1/100, < 1/10$	Méně časté nežádoucí účinky $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Vzácné nežádoucí účinky $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
Poruchy metabolismu a výživy		Edém**	
Gastrointestinální poruchy	Bolesti podbříšku	Abdominální diskomfort**	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Abnormální růst ochlupení	Akné	Svědění**
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vaginální výtok Hypertrofie endometria Postmenopauzální krvácení Citlivost prsů Svědění v oblasti genitálu ženy Vaginální kandidóza Vaginální krvácení Bolest pánve Cervikální dysplazie Genitální výtok Vulvovaginitida	Mírná bolest prsů Kvasinkové infekce Vaginální mykózy Bolest bradavek	
Vyšetření	Přírůstek tělesné hmotnosti Abnormální cervikální stěr*		

* Většina zahrnovala nezhoubné změny. Patologie cervixu (karcinom cervixu) nebyly zvýšeny ve skupině léčené přípravkem Livial oproti placebu.

** Tyto nežádoucí účinky se vyskytly po uvedení přípravku na trh. Četnost byla odhadnuta na základě relevantních klinických studií.

Po uvedení na trh byly pozorovány další nežádoucí účinky: závrať, vyrážka, seboroická dermatóza, bolest hlavy, migréna, poruchy zraku (včetně rozmazaného vidění), deprese, účinky na muskuloskeletální soustavu jako např. bolesti kloubů nebo bolesti svalů a změny parametrů jaterních funkcí.

Riziko karcinomu prsu

- U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a gestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu.
- Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem nebo tibolonem je výrazně nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.
- Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).
- Dále jsou uvedeny výsledky největší epidemiologické studie (MWS) a největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI).

Tabulka 2: MWS (Million Woman Study) – odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Případy na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období *2	Poměr rizik a 95% CI#	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
HRT obsahující samotný estrogen			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinace estrogen-gestagen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolon			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
# Celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale bude se zvyšovat s prodlužující se dobou užívání.			

*2 Odvozeno ze základní incidence karcinomu prsu v rozvinutých zemích

Riziko karcinomu endometria

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT nebo přípravek tibolon.

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie zahrnující ženy, které neprošly screeningem na endometriální abnormality (což odráželo klinickou praxi), identifikovala vyšší riziko endometriálního karcinomu (studie LIFT, průměrný věk 68 let). V této studii nebyly diagnostikovány žádné případy ve skupině s placebem (n=1,773) po 2,9 letech ve srovnání se 4 případy karcinomu endometria ve skupině s přípravkem Livial (n= 1,746). Toto koresponduje s diagnózou 0,8 dalších případů karcinomu endometria na každých 1 000 žen, které užívaly v této studii přípravek Livial po dobu 1 roku (viz bod 4.4).

Riziko ischemické cévní mozkové příhody

- Relativní riziko ischemické cévní mozkové příhody nezávisí na věku ani na délce užívání. Vzhledem k tomu, že vstupní riziko je na věku velice závislé, celkové riziko ischemické cévní mozkové příhody u žen užívajících HRT nebo tibolon se bude s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.
- Randomizovaná placebem kontrolovaná studie trvající 2,9 roku stanovila 2,2násobný nárůst rizika cévní mozkové příhody u žen (průměrný věk 68 let), které užívaly 1,25 mg přípravku Livial (28/2249) v porovnání s placebem (13/2257). Většina (80 %) cévních mozkových příhod byla ischemická.
- Základní riziko cévní mozkové příhody je silně závislé na věku. Incidence cévní mozkové příhody během 5 let je stanovena na 3 z 1000 žen ve věku 50–59 let a 11 z 1 000 žen ve věku 60–69 let.
- U žen, které užívaly přípravek Livial po dobu 5 let, se očekával nárůst počtu případů okolo 4 z 1 000 žen ve věku 50-59 let a 13 z 1 000 žen ve věku 60-69 let.

V souvislosti s estrogenní a estrogen-gestagenní léčbou jsou uváděny další nežádoucí účinky:

- Karcinom ovarií

Užívání HRT obsahující samotný estrogenu nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které nikdy HRT neužívaly (RR 1,43; 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50-54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 uživatelek. U žen ve věku 50-54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

Pětiletá léčba spočívající v užívání tibolonu ve studii Million Women měla za následek 1 dodatečný případ na 2 500 uživatelek (viz bod 4.4).

- Žilní tromboembolismus

HRT je spojována se 1,3 až 3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilní tromboembolie (VTE), tj. hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Výskyt takovýchto událostí je nejpravděpodobnější během prvního roku užívání HRT (viz bod 4.4). Výsledky studie WHI jsou uvedeny níže:

Tabulka 3: Studie WHI – Dodatečné riziko VTE po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen, kterým bylo podáváno placebo, v pětiletém období	Poměr rizik a 95% CI#	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT
Perorálně podávaný samotný estrogen*4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Perorálně podávaná kombinace estrogen-gestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

4 * Studie u žen bez dělohy

- Riziko ischemické choroby srdeční je nepatrně zvýšeno u pacientek ve věku nad 60 let, které užívají estrogen-gestagenní HRT (viz bod 4.4). Neexistují důkazy o tom, že se riziko infarktu myokardu spojené s tibolonem liší od rizika spojeného s jinou HRT
- Onemocnění žlučníku
- Choroby kůže a podkoží: chloasma, erythema multifforme, erythema nodosum, vaskulární purpura
- Pravděpodobnost demence u starších 65 let (viz bod 4.4)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Akutní toxicita tibolonu u zvířat je velmi nízká. Proto se nepředpokládá výskyt toxických příznaků ani po užití několika tablet najednou. V případě akutního předávkování se může vyskytnout nauzea, zvracení a u žen vaginální krvácení. Není známo žádné specifické antidotum. V případě potřeby je možno zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, Jiné estrogény, ATC kód: G03CX01

Po perorálním podání je tibolon rychle metabolizován za vzniku tří sloučenin, které se podílejí na farmakodynamickém profilu přípravku Livial. Dva z těchto metabolitů (3 α -OH-tibolon a 3 β -OH-tibolon) mají účinky podobné účinkům estrogenů, zatímco třetí metabolit (Δ 4-izomer tibolonu) má gestagenní účinky a účinky podobné účinkům androgenů.

Přípravek Livial slouží k substituci snížené produkce estrogenů u žen po menopauze a zmírňuje příznaky menopauzy. Přípravek Livial působí preventivně proti ztrátě kostní hmoty po menopauze či ovarektomii.

Údaje z klinických hodnocení s přípravkem Livial:

- Zmírnění příznaků vyvolaných nedostatkem estrogenu
 - Zmírnění klimakterických příznaků bylo dosaženo během prvních několika týdnů léčby.
- Účinek na endometrium a charakter krvácení
 - Byla hlášena hyperplazie endometria a karcinom endometria u pacientek léčených přípravkem Livial (viz bod 4.4 a 4.8).
 - Amenorea byla pozorována u 88 % žen používajících přípravek Livial 2,5 mg po dobu 12 měsíců. Krvácení z průniku a/nebo špinění se objevilo u 32,6 % žen během prvních 3 měsíců léčby a u 11,6 % žen po 11 - 12 měsících užívání.
- Prevence osteoporózy
 - Deficit estrogenu v menopauze souvisí se zvyšující se kostní přestavbou a úbytkem kostní hmoty. Zdá se, že ochrana působí po dobu užívání HRT. Po jejím vysazení dochází ke ztrátě kostní hmoty podobnou rychlostí jako u neléčených žen.
 - Z LIFT studie vyplynulo, že přípravek Livial snižuje počet žen (průměrný věk 68 let) s novými vertebrálními zlomeninami v porovnání s placebem během 3 let léčby (ITT: Livial ku placebo odds ratio 0,57; 95 % CI [0,42, 0,78]).
 - Po 2 letech léčby přípravkem Livial (2,5 mg) došlo ke zvýšení kostní minerální denzity (BMD) v kostech bederní páteře o $2,6 \pm 3,8$ %. Podíl žen, u kterých se hodnota BMD v bederní oblasti nezměnila nebo zvýšila, byl 76 %. Druhá studie tyto výsledky potvrdila.
 - Livial (2,5 mg) ovlivnil rovněž BMD kyčle. Jedna studie vykazovala po 2 letech zvýšení BMD v krčku femuru o $0,7 \pm 3,9$ % a v celé kyčli o $1,7 \pm 3,0$ %. Podíl žen, u kterých se hodnota BMD v oblasti kyčle při léčbě nezměnila nebo zvýšila, byl 72,5 %. Druhá studie vykazovala po 2 letech zvýšení BMD v krčku femuru o $1,3 \pm 5,1$ % a v celé kyčli o $2,9 \pm 3,4$ %. Podíl žen, u kterých se hodnota BMD v oblasti kyčle při léčbě nezměnila nebo zvýšila, byl 84,7 %.
- Účinek na prsa
 - V klinických studiích nebyla mamografická denzita zvýšena u žen léčených přípravkem Livial oproti placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je tibolon rychle a vydatně absorbován. Z důvodu rychlého metabolismu je plazmatická hladina tibolonu velmi nízká. Plazmatická hladina $\Delta 4$ -izomeru tibolonu je také velmi nízká. Proto nebylo možno stanovit některé farmakokinetické parametry. Vrcholy plazmatické hladiny 3α -OH a 3β -OH metabolitů jsou vyšší, ale k akumulaci nedochází.

Tabulka 4: Farmakokinetické parametry přípravku Livial (2,5 mg)

	tibolon		3α -OH metabolit		3β -OH metabolit		$\Delta 4$ -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
$C_{average}$	-	-	-	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 (single dose) = jednorázové podání, MD (multiple dose) = opakované podání

Tibolon je vylučován převážně ve formě konjugovaných (většinou sulfatovaných) metabolitů. Část podané dávky je vyloučena močí, ale většina je eliminována stolicí.

Příjem jídla nemá na míru absorpce významný vliv.

Bylo zjištěno, že farmakokinetické parametry tibolonu a jeho metabolitů nejsou závislé na funkci ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích u zvířat vykazoval tibolon v důsledku svých hormonálních vlastností účinky potlačující fertilitu a embryotoxické účinky. U myši a laboratorních potkanů nebyl tibolon teratogenní. U králíků vykazoval teratogenní potenciál v dávkách blízkých dávkám vyvolávajícím potrat (viz bod 4.6). V podmínkách *in vivo* není tibolon genotoxický. Karcinogenní efekt byl pozorován u určitých kmenů laboratorního potkana (jaterní tumory) a myši (tumory močového měchýře), klinický význam těchto zjištění je však nejistý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

bramborový škrob
monohydrát laktózy
askorbyl-palmitát
magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr
Velikost balení: 1 x 28 tablet, 3 x 28 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nizozemsko

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO (A)

54/249/91-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 7. 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 10. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 8. 2021