

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Livial
2,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 2,5 mg tibolónu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 86,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele okrúhle a ploché tablety so zošikmenými hranami a priemerom 6 mm a s označením „MK“ nad „2“ na jednej strane a „Organon*“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba príznakov nedostatku estrogénu u postmenopauzálnych žien viac ako 1 rok po menopauze.
- Prevencia osteoporózy u postmenopauzálnych žien s vysokým rizikom vzniku zlomenín v budúcnosti, ktoré netolerujú alebo u ktorých sú kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy.

Rozhodnutie predpísať Livial sa musí u všetkých žien zakladať na posúdení individuálnych celkových rizík u pacientky a najmä u pacientok starších ako 60 rokov sa musí zväžiť riziko cievnej mozgovej príhody (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie je jedna tableta denne. Pre staršie ženy nie je potrebná žiadna úprava dávky. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť malým množstvom vody alebo iného nápoja, najlepšie v tom istom čase každý deň.

Na začiatku a pri pokračovaní v liečbe postmenopauzálnych príznakov sa má používať najnižšia účinná dávka s čo najkratším trvaním (pozri tiež časť 4.4).

K liečbe Livialom sa nesmie pridávať samostatný gestagén.

Začiatok užívania Livialu

Ženy v prirodzenej menopauze môžu začať liečbu Livialom minimálne 12 mesiacov po ich poslednom prirodzenom krvácaní. V prípade chirurgicky navodenej menopauzy je možné začať liečbu Livialom okamžite.

Akékoľvek nepravidelné/neočakávané vaginálne krvácanie, či už pri HSL (hormonálna substitučná liečba) alebo bez nej, sa musí pred začiatkom užívania Livialu vyšetriť, aby sa vylúčila malignita (pozri časť 4.3).

Prechod zo sekvenčného alebo kontinuálneho kombinovaného lieku HSL

Pri zmene zo sekvenčného lieku HSL sa má liečba Livialom začať v nasledujúci deň po ukončení predchádzajúceho liečebného cyklu. Pri prechode z kontinuálneho kombinovaného lieku HSL je možné začať liečbu kedykoľvek.

Vynechaná dávka

Vynechaná dávka sa má užiť hneď ako si pacientka spomenie, pokiaľ omeškanie nie je viac ako 12 hodín. V tomto prípade sa má zabudnutá dávka vynechať a ďalšia dávka sa má užiť vo zvyčajnom čase. Vynechanie dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť medzimenštruačného krvácania a špinenia.

4.3 Kontraindikácie

- Gravidita a laktácia
- Známy alebo suspektný karcinóm prsníka alebo karcinóm prsníka v anamnéze – Livial zvyšoval riziko opätovného výskytu karcinómu prsníka v placebom kontrolovanom klinickom skúšaní
- Známe alebo suspektné malígne nádory závislé od estrogénu (napr. karcinóm endometria)
- Nediagnostikované vaginálne krvácanie
- Neliečená hyperplázia endometria
- Venózna tromboembólia (hlbková venózna trombóza, pulmonálna embólia) v súčasnosti alebo v anamnéze
- Známe trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4).
- Akékoľvek arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. *angina pectoris*, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda alebo TIA (Transient Ischemic Attack-prechodný ischemický záchvat)) v anamnéze
- Akútne ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v anamnéze, pokiaľ sa výsledky vyšetrení činnosti pečene neupravujú na normálne hodnoty
- Známa precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Porfýria

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba postmenopauzálnych príznakov Livialom sa má začať len pri príznakoch, ktoré negatívne ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch je potrebné pozorné prehodnotenie rizík a prínosov minimálne raz ročne a v liečbe Livialom je možné pokračovať len dovtedy, pokiaľ prínos prevažuje riziká.

U každej ženy sa má pozorne prehodnotiť riziko cievnej mozgovej príhody, vzniku karcinómu prsníka, a u žien s intaktnou maternicou karcinóm endometria (pozri nižšie a časť 4.8) s ohľadom na jej individuálne rizikové faktory a frekvenciu a charakteristiky oboch karcinómov a cievnej mozgovej príhody, z hľadiska ich odpovede na liečbu, morbiditu a mortalitu.

Dôkazy týkajúce sa rizík súvisiacich s HSL alebo s tibolónom v liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Avšak kvôli nízkej miere absolútneho rizika u mladších žien môže byť pomer prínosov a rizík pre tieto ženy priaznivejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie/sledovanie

- Pred začatím alebo opätovným začatím užívania HSL alebo tibolónu sa má zohľadniť celková osobná a rodinná anamnéza. Na základe toho sa má vykonať fyzikálne vyšetrenie (vrátane panvy a prsníkov) a je potrebné zohľadniť kontraindikácie a upozornenia pri používaní. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvenciu a povahu je potrebné prispôbiť

konkrétnej žene. Ženy je potrebné upozorniť, aké zmeny na prsníkoch je potrebné hlásiť lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri nižšie „Karcinóm prsníka“.) Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích techník napr. mamografie, sa majú vykonať v súlade s najnovšími schválenými skríningovými postupmi prispôbenými pre klinické potreby jednotlivca.

Stavy, ktoré si vyžadujú lekársky dohľad

- Ak je prítomný niektorý z nasledujúcich stavov alebo sa vyskytol v minulosti a/alebo sa zhoršil počas gravidity, prípadne po predchádzajúcej hormonálnej liečbe, pacientka má byť starostlivo sledovaná. Treba vziať do úvahy, že pri liečbe Livialom sa tieto stavy môžu opakovať alebo zhoršiť, najmä:
 - leiomyóm (myóm maternice) alebo endometrióza
 - rizikové faktory pre tromboembolické poruchy (pozri nižšie)
 - rizikové faktory pre vznik nádorov závislých od estrogénu, napr. dedičnosť rakoviny prsníka v 1. línii
 - hypertenzia
 - poruchy pečene (napr. adenóm pečene)
 - diabetes mellitus s postihnutím ciev alebo bez neho
 - cholelitiáza
 - migréna alebo (silná) bolesť hlavy
 - systémový lupus erythematosus
 - hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)
 - epilepsia
 - astma
 - otoskleróza

Dôvody na okamžité prerušenie liečby:

Liečba sa má prerušiť v prípade, že sa zistí kontraindikácia a pri nasledujúcich situáciách:

- žltacka alebo zhoršenie funkcie pečene
- významné zvýšenie krvného tlaku
- nový nástup bolesti hlavy migrénového typu

Hyperplázia a karcinóm endometria

- Dostupné údaje z randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaní sú rozporuplné, observačné štúdie však naďalej preukazujú, že u žien, ktorým sa v bežnej klinickej praxi predpisuje Livial, existuje zvýšené riziko diagnostikovania karcinómu endometria (pozri tiež časť 4.8). V týchto štúdiách sa riziko zvyšovalo so zvyšujúcou sa dĺžkou užívania. Tibolón zvyšuje hrúbku steny endometria meranú pomocou transvaginálneho ultrazvuku.
- Medzimenštruačné krvácanie a špinenie sa môžu vyskytnúť počas prvých mesiacov liečby (pozri časť 5.1). Ženy je potrebné upozorniť, aby hlásili každé medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie, ak sa vyskytne po 6 mesiacoch liečby, ak začne po tomto čase alebo ak pretrváva po prerušení liečby. Ženy sa majú podrobiť gynekologickému vyšetreniu, ktoré má zahŕňať prípadnú endometriálnu biopsiu na vylúčenie malignity endometria.

Karcinóm prsníka

- Meta-analýza epidemiologických štúdií vrátane štúdie Million Women Study (MWS) preukázala významné zvýšenie rizika karcinómu prsníka súvisiacej s používaním dávky 2,5 mg. Toto riziko sa prejaví v priebehu 3 rokov používania a zvyšuje sa s dĺžkou používania, pozri časť 4.8. Po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom zníži a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od trvania predchádzajúceho používania HSL. Ak sa HSL používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávajúť 10 rokov alebo viac.
Pre tibolón nie sú k dispozícii žiadne údaje o pretrvávaní rizika po ukončení liečby, ale podobný model nemožno vylúčiť.

Ovariálny karcinóm

- Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogén-gestagén existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje. Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (Women's Health Initiative, WHI) naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8). Podľa štúdie Million Women Study (MWS) sa preukázalo, že relatívne riziko ovariálneho karcinómu pri užívaní tibolónu je podobné riziku spojenému s užívaním iných typov HSL.

Venózna tromboembólia

- HSL obsahujúca estrogén alebo kombináciu estrogén-gestagén sa spájala s 1,3 – 3-násobným rizikom vzniku venózne tromboembólie (VTE), t.j. s hlbkovou venóznou trombózou alebo pulmonálnou embóliou. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku HSL než neskôr (pozri časť 4.8). V epidemiologickej štúdii s použitím databázy z Veľkej Británie bolo riziko VTE súvisiace s tibolónom nižšie ako riziko súvisiace so štandardnou HSL, ale tibolón v tom čase užívala len malá časť žien a nie je možné vylúčiť malé zvýšenie rizika v porovnaní so ženami, ktoré neužívajú tibolón.
- Pacientky so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL alebo tibolón môžu toto riziko zvyšovať. HSL je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
- Všeobecne známe rizikové faktory pre VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, rozsiahly chirurgický zákrok, dlhodobú imobilizáciu, obezitu (index telesnej hmotnosti BMI > 30 kg/m²), graviditu/obdobie po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistujú zhodné názory na možnú úlohu krčových žíl pri vzniku VTE. Tak ako u všetkých pacientov po operácii, je potrebné zvážiť profylaktické opatrenia na prevenciu VTE po operácii. Ak po elektívnej operácii dôjde k dlhobojnej imobilizácii, odporúča sa zvážiť dočasné pozastavenie HSL alebo tibolónu 4 – 6 týždňov vopred. Táto liečba sa nemá obnoviť skôr, než je žena úplne mobilná.
- U žien bez VTE v osobnej anamnéze, ale s príbuznými v prvej línii s výskytom trombózy v mladom veku v anamnéze, sa môže navrhnúť skrining po dôkladnej porade ohľadom jeho obmedzení (pomocou skriningu sa identifikuje len časť trombofilných porúch). Ak sa identifikuje trombofilná porucha, ktorá sa odlišuje od trombózy u člena rodiny alebo ak je porucha „ťažká“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia porúch), HSL alebo tibolón sú kontraindikované.
- U žien, ktoré už užívajú antikoagulačnú liečbu, sa vyžaduje pozorné posúdenie prínosu – rizika užívania HSL alebo tibolónu.
- Ak sa VTE vyvinie po začatí liečby, liek sa musí vysadiť. Pacientky majú byť poučené, aby ihneď kontaktovali lekára, ak si všimnú možné príznaky tromboembólie (napr. bolestivé opuchnutie nohy, náhlu bolesť v hrudníku, dyspnoe).

Ochorenie koronárnej artérie (coronary artery disease, CAD)

- Neexistuje dôkaz z randomizovaných kontrolovaných skúšaní ochrany pred infarktom myokardu u žien s existujúcim CAD alebo bez neho, ktoré užívali HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén alebo len estrogén. V epidemiologickej štúdii využívajúcej GPRD sa nezistil žiadny dôkaz o ochrane pred infarktom myokardu u žien po menopauze, ktoré dostávali tibolón.

Ischemická cievna mozgová príhoda

- Tibolón zvyšuje riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody od prvého roku liečby (pozri časť 4.8). Základné riziko cievnej mozgovej príhody je výrazne závislé od veku, a preto je účinok tibolónu vyšší v staršom veku.

Iné stavy

- Livial obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.
- Livial nie je určený na antikoncepčné použitie.
- Liečba Livialom má za následok výrazné zníženie hladiny HDL-cholesterolu (z -16,7 % s dávkou 1,25 mg na -21,8 % po dávke 2,5 mg po 2 rokoch) závislé od dávky. Hladiny celkových triglyceridov a lipoproteínu (a) sa tiež znížili. Zníženie hladín celkového cholesterolu a VLDL-C nebolo závislé od dávky. Hladiny LDL-C sa nezmenili. Klinický význam týchto zistení doteraz nie je známy.
- Estrogény môžu spôsobovať retenciu tekutín, a preto pacientky s kardiálnou alebo renálnou dysfunkciou je potrebné starostlivo sledovať.
- Ženy s preexistujúcou hypertriglyceridémiou sa majú pozorne sledovať počas substitúcie estrogénov alebo HSL, keďže sa pri liečbe samotným estradiolom hlásili zriedkavé prípady značného nárastu triglyceridov v plazme vedúce k pankreatitíde.
- Liečba Livialom vedie k minimálnemu poklesu globulínu viažuceho tyroxín (thyroxine binding globulin, TBG) a celkového T4. Hladiny celkového T3 sú nezmenené. Livial znižuje hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny (sex-hormone-binding globulin, SHBG), pričom hladiny globulínu viažuceho kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG) a cirkulujúceho kortizolu nie sú ovplyvnené.
- Užívanie HSL nezlepšuje kognitívnu funkciu. Existuje istý dôkaz o zvýšenom riziku pravdepodobnej demencie u žien, ktoré začínali s kontinuálnou kombinovanou alebo len estrogénovou HSL po 65. roku života.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže Livial môže zvyšovať fibrinolytickú aktivitu krvi, môže zvyšovať účinok antikoagulancií. Tento účinok sa preukázal pri warfaríne. Preto je počas súbežného užívania Livialu a antikoagulancií potrebná opatrnosť, najmä na začiatku alebo pri prerušení súbežnej liečby Livialom. Ak je to potrebné, dávka warfarínu sa má upraviť.

Pri tibolóne sú k dispozícii obmedzené informácie týkajúce sa farmakokinetických interakcií. *In vivo* štúdia preukázala, že súbežná liečba tibolónom v stredne závažnom rozsahu ovplyvňuje farmakokinetiku midazolamu - substrátu cytochrómu P450 3A4. Na základe tohto zistenia je možné očakávať liekové interakcie s inými CYP3A4 substrátmi.

Liečivá indukujúce CYP3A ako napr. barbituráty, karbamazepín, hydantoíny a rifampicín môžu zvýšiť metabolizmus tibolónu, a tak ovplyvniť jeho terapeutický účinok.

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a gestagénov prostredníctvom CYP3A4. Z klinického hľadiska môže zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénov viesť k zníženému účinku a k zmenám v profile krvácania z matrice.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Livial je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ak dôjde ku gravidite počas liečby Livialom, liečba sa má okamžite ukončiť. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Livialu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Dojčenie

Livial je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známe, že by Livial mal akékoľvek účinky na pozornosť a koncentráciu.

4.8 Nežiaduce účinky

Táto časť opisuje nežiaduce účinky, ktoré sa zaznamenali v 21 placebom kontrolovaných štúdiách (vrátane štúdie LIFT) s 4 079 ženami užívajúcimi terapeutické dávky (1,25 alebo 2,5 mg) Livialu a 3 476 ženami užívajúcimi placebo. Dĺžka liečby sa v týchto štúdiách pohybovala od 2 mesiacov do 4,5 roka. Tabuľka 1 ukazuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli štatisticky významne častejšie počas liečby Livialom ako pri placebe.

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky Livialu

Trieda orgánových systémov	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Poruchy metabolizmu a výživy		edém**	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť podbrušia	abdominálny diskomfort**	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	nezvyčajný rast vlasov	akné	pruritus**
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	vaginálny výtok zhrubnutie endometria postmenopauzálna hemorágia napätie v prsníkoch genitálny pruritus vaginálna kandidóza vaginálna hemorágia bolesť panvy cervikálna dysplázia genitálny výtok vulvovaginitída	diskomfort v prsiach hubová infekcia vaginálna mykóza bolesť prsných bradaviek	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	nárast telesnej hmotnosti nezvyčajný ster z krčka maternice*		

* Väčšina pozostáva z benígnych zmien. Patológia cervixu (cervikálny karcinóm) pri Liviale nebola zvýšená v porovnaní s placebom.

** Tieto nežiaduce reakcie boli identifikované počas sledovania po uvedení lieku na trh. Kategória frekvencie bola odhadnutá na základe príslušných klinických skúšaní.

Nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované po uvedení lieku na trh, zahŕňajú: závrat, vyrážku, seboroickú dermatitídu, bolesť hlavy, migrénu, poruchy zraku (vrátane rozmazaného videnia), depresiu, vplyvy na kostrovú a svalovú sústavu, ako sú artralgia alebo myalgia a zmeny hodnôt činnosti pečene.

Riziko karcinómu prsníka

- U žien užívajúcich liečbu obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén počas viac ako 5 rokov sa hlási až 2-násobné zvýšenie rizika, že im diagnostikujú karcinóm prsníka.
- Zvýšené riziko pre ženy užívajúce liečbu obsahujúcu len estrogény a tibolón je nižšie, ako riziko, ktoré sa pozorovalo u žien užívajúcich kombinácie estrogénu-progestagénu.

- Miera rizika závisí od dĺžky trvania užívania (pozri časť 4.4).
- Nižšie sú uvedené výsledky najväčšej epidemiologickej štúdie (MWS).

Tabuľka 2 Million Women Study – Odhadované dodatočné riziko karcinómu prsníka po 5 rokoch užívania

Vekové rozmedzie (roky)	Ďalšie prípady na 1 000 pacientok, ktoré neužívali HSL počas 5 ročného obdobia*2	Pomer rizika a 95 % IS#	Ďalšie prípady na 1 000 pacientok užívajúcich HSL počas 5 rokov (95 % IS)
HSL obsahujúca len estrogén			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Kombinácia estrogén-gestagén			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
Tibolón			
50 – 65	9 – 12	1,3	3 (0 – 6)
#Celkový pomer rizika. Pomer rizika nie je konštantný, ale so zvyšujúcou sa dĺžkou trvania užívania sa bude zvyšovať.			

Riziko karcinómu endometria

Riziko karcinómu endometria je približne 5 u každých 1 000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL alebo tibolón.

V randomizovanom placebom kontrolovanom skúšaní, ktoré zahŕňalo ženy, ktoré neboli na začiatku vyšetrené na abnormality endometria a preto predstavovali klinickú prax, sa zistilo najvyššie riziko vzniku karcinómu endometria (štúdia LIFT, priemerný vek 68 rokov). V tejto štúdii sa po 2,9 rokoch v skupine s placebom (n = 1 773) nedиагностikovali žiadne prípady karcinómu endometria v porovnaní so 4 prípadmi karcinómu endometria v skupine s Livialom (n = 1 746). To zodpovedá diagnóze 0,8 ďalšieho prípadu karcinómu endometria u každých 1 000 žien, ktoré užívali Livial jeden rok v tejto štúdii (pozri časť 4.4).

Riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody

- Relatívne riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody nezávisí od veku alebo od dĺžky trvania užívania, ale vzhľadom k tomu, že základné riziko je výrazne závislé od veku, celkové riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL alebo tibolón, sa bude zvyšovať s vekom, pozri časť 4.4.
- 2,9-ročná randomizovaná placebom kontrolovaná štúdia predpokladala 2,2-násobné zvýšenie rizika cievnnej mozgovej príhody u žien (priemerný vek 68 rokov), ktoré užívali 1,25 mg Livialu (28/2 249) v porovnaní s placebom (13/2 257). Väčšina (80 %) cievnnych mozgových príhod bola ischemických.
- Základné riziko cievnnej mozgovej príhody je výrazne závislé od veku. Preto sa odhaduje základná incidencia počas 5-ročného obdobia 3 na 1 000 žien vo veku 50 – 59 rokov a 11 na 1 000 žien vo veku 60 – 69 rokov.
- U žien, ktoré užívajú Livial 5 rokov, sa dá predpokladať, že počet ďalších prípadov bude približne 4 na 1 000 používateľiek vo veku 50 – 59 rokov a 13 na 1 000 používateľiek vo veku 60 – 69 rokov.

V súvislosti s liečbou obsahujúcou estrogén a kombináciu estrogén-gestagén boli hlásené ďalšie nežiaduce účinky:

Ovariálny karcinóm

- Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogén-gestagén sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm (pozri časť 4.4). Pri metaanalýze z 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko ovariálneho karcinómu u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré užívajú HSL počas 5 rokov, pripadá na 2 000 žien približne 1 prípad navyše. Približne u 2 žien z 2 000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu 5 rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm. Podľa štúdie Million Women Study pripadá na 2 500 žien, ktoré užívajú tibolón počas 5 rokov, 1 prípad navyše (pozri časť 4.4).

Riziko venózneho tromboembólie

- HSL sa spája s 1,3 – 3-násobným zvýšením relatívneho rizika vzniku venózneho tromboembólie (VTE), t.j. hĺbková venóza trombóza alebo pulmonálna embólia. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší počas prvého roku užívania HSL (pozri časť 4.4). Nižšie sú uvedené výsledky štúdií WHI:

Tabuľka 3 Štúdie WHI – Dodatočné riziko VTE počas 5 rokov užívania

Vekové rozmedzie (roky)	Výskyt na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL
Len perorálny estrogén*4			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Perorálna kombinácia estrogén-gestagén			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

4 * Štúdia u žien bez maternice

Riziko ochorenia koronárnej artérie

- Riziko ochorenia koronárnej artérie je mierne zvýšené u žien starších ako 60 rokov užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén (pozri časť 4.4). Neexistuje dôkaz, ktorý by naznačoval, že sa riziko infarktu myokardu pri tibolóne líši od rizika pri inej HSL.

Ostatné nežiaduce reakcie boli hlásené v súvislosti s liečbou obsahujúcou kombináciu estrogén-gestagén:

- ochorenie žľzníka
- poruchy kože a podkožného tkaniva: chloazma, multiformný erytém, nodózný erytém, vaskulárna purpura
- možná demencia vo veku viac ako 65 rokov (pozri časť 4.4)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Akútna toxicita tibolónu u zvierat je veľmi nízka. Preto sa neočakáva výskyt toxických príznakov ani v prípade, že dôjde k užitiu viacerých tabliet naraz. V prípadoch akútneho predávkovania sa môže u žien objaviť nevoľnosť, vracanie a vaginálne krvácanie. Nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade potreby sa môže podať symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, Iné estrogény, ATC kód: G03CX01

Po perorálnom podaní sa tibolón rýchlo metabolizuje na tri zlúčeniny, pričom sa všetky podieľajú na farmakodynamickom profile Livialu. Dva z metabolitov (3α -OH-tibolón a 3β -OH-tibolón) majú účinky podobné estrogénu, pričom tretí metabolit ($\Delta 4$ -izomér tibolónu) má gestagénové účinky a účinky podobné androgénom.

Livial nahrádza stratu produkcie estrogénov u postmenopauzálnych žien a zmiernuje príznaky menopauzy. Livial pôsobí preventívne proti úbytku kostnej hmoty po menopauze alebo ovariektómii.

Informácie z klinických skúšaní s Livialom

- Zmiernenie príznakov nedostatku estrogénu
 - K úľave od menopauzálnych príznakov spravidla dochádza počas prvých niekoľkých týždňov liečby.
- Účinky na endometrium a charakter krvácania
 - U pacientok liečených Livialom sa hlásila hyperplázia a karcinóm endometria (pozri časť 4.4 a 4.8).
 - Po 12 mesiacoch liečby sa hlásila amenorea u 88 % žien užívajúcich 2,5 mg Livialu. Medzimenštruačné krvácanie a/alebo špinenie sa hlásilo u 32,6 % žien počas prvých troch mesiacov liečby a u 11,6 % žien po 11.-12. mesiacoch užívania.
- Prevencia osteoporózy
 - Nedostatok estrogénu v menopauze súvisí so zvýšeným obratom kostnej hmoty a znížením množstva kostnej hmoty. Ukazuje sa, že ochrana je účinná, kým pokračuje liečba. Po prerušení HSL dochádza k strate kostnej hmoty v miere, ktorá je podobná ako u neliečených žien.
 - V štúdií LIFT Livial znížil počet žien (priemerný vek 68 rokov) s novými vertebrálnymi fraktúrami v porovnaní s placebom počas 3-ročnej liečby (ITT: Livial k placebu pomer šanci 0,57; 95 % IS [0,42, 0,78]).
 - Po 2 rokoch liečby Livialom (2,5 mg) bol nárast kostnej minerálnej denzity (bone mineral density, BMD) v lumbálnej časti chrbtice o $2,6 \pm 3,8$ %. Percentuálny podiel žien, u ktorých sa zachovala BMD v lumbálnej časti chrbtice alebo počas liečby došlo k jej nárastu, bol 76 %. Druhá štúdia potvrdila tieto výsledky.
 - Livial (2,5 mg) mal vplyv aj na BMD bedrového kĺbu. V jednej štúdií bol nárast v krčku stehennej kosti po 2 rokoch $0,7 \pm 3,9$ % a $1,7 \pm 3,0$ % v celom bedrovom kĺbe. Percentuálny podiel žien, u ktorých sa počas liečby zachovala alebo stúpila BMD v oblasti bedrového kĺbu bol 72,5 %. Druhá štúdia ukázala, že nárast po 2 rokoch bol $1,3 \pm 5,1$ % v krčku stehennej kosti a $2,9 \pm 3,4$ % v celom bedrovom kĺbe. Percentuálny podiel žien, u ktorých sa počas liečby zachovala alebo vzrástla BMD v oblasti bedrového kĺbu bol 84,7 %.
- Účinky na prsník
V klinických štúdiách sa nezvyšovala mamografická denzita u žien liečených Livialom v porovnaní s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní sa tibolón rýchlo a extenzívne absorbuje. Kvôli rýchlemu metabolizmu sú plazmatické hladiny tibolónu veľmi nízke. Plazmatické hladiny Δ -izoméru tibolónu sú tiež veľmi nízke. Niektoré farmakokinetické parametre preto nie je možné stanoviť. Maximálne plazmatické hladiny 3α -OH a 3β -OH metabolitov sú vyššie, ale ku kumulácii nedochádza.

Tabuľka 4 Farmakokinetické parametre Livialu (2,5 mg)

	tibolón		3 α -OH metabolit		3 β -OH metabolit		Δ 4-izomér	
	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 _{priemer}	--	--	--	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 = jednorazová dávka; MD = viacnásobná dávka

Vylučovanie tibolónu je predovšetkým vo forme konjugovaných (zväčša sulfátovaných) metabolitov. Časť podaného liečiva sa vylučuje močom, ale väčšina sa vylučuje stolicou.

Konzumácia jedla nemá žiadny významný vplyv na rozsah absorpcie.

Zistilo sa, že farmakokinetické parametre tibolónu a jeho metabolitov nie sú závislé od funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách mal tibolón účinky potlačujúce/poškodzujúce fertilitu a embryotoxické účinky vplyvom jeho hormonálnych vlastností. Tibolón nebol teratogénny u myší a potkanov. U králikov vykazoval teratogénny potenciál v dávkach blízkyh dávkam vyvolávajúcim potrat (pozri časť 4.6). Tibolón nie je genotoxický v podmienkach *in vivo*. Hoci sa pozoroval karcinogénny účinok v niektorých kmeňoch potkanov (hepatálne tumory) a myší (tumory močového mechúra), klinický význam nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

zemiakový škrob
stearát horečnatý
askorbyl-palmitát
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Livial 2,5 mg tablety sú balené do pretlačovacích balení z priehľadného polyvinylchloridového filmu a farebnej hliníkovej fólie obsahujúcej tepelne utesnený film na strane kontaktu s tabletami. Dostupné sú nasledujúce veľkosti balenia: papierové škatule obsahujúce 1 alebo 3 pretlačovacie balenia s 28 bielymi tabletami, každá obsahuje 2,5 mg tibalónu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

54/0249/91-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júl 1991

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. september 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021