

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tibolón Aristo 2,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 2,5 mg tibolónu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy

Každá tableta obsahuje približne 75 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až belavé, ploché okrúhle tablety s priemerom približne 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba príznakov nedostatku estrogénu u postmenopauzálnych žien viac ako 1 rok po menopauze.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie je jedna tableta denne.

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť a zapiť malým množstvom vody alebo iného nápoja, najlepšie v tom istom čase každý deň.

Staršie pacientky

Pre staršie ženy nie je potrebná žiadna úprava dávky.

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 Tibolónom Aristo sa nesmie pridávať samostatný gestagén.

Začiatok užívania Tibolónu Aristo

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

Akékoľvek nepravidelné/neočakávané vaginálne krvácanie, či už pri HSL (hormonálna substitučná liečba) alebo bez nej, sa musí pred začiatkom užívania Tibolónu Aristo 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 Tibolónom Aristo 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 – Tibolón Aristo 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 trombembólia (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).
- Súčasné alebo nedávne arteriálne trombembolické ochorenie (napr. *angina pectoris*, infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda alebo TIA (Transient Ischemic Attack-prechodný ischemický záchvat))
- Akútne ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v anamnéze, pokiaľ sa výsledky vyšetrení činnosti pečene neupravujú na normálne hodnoty
- Porfýria
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba postmenopauzálnych príznakov Tibolónom Aristo 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 Tibolónom Aristo 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 skriningovými 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 Tibolónom Aristo 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 tibolón, 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 súvisiace s užívaním 2,5 mg dávky. 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.

HSL, najmä kombinovaná liečba estrogén-gestagén, zvyšuje hustotu mamografických obrazov, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť rádiologickú detekciu kacinómu prsníka.

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.

Riziko venózneho tromboembólie

- HSL obsahujúca estrogén alebo kombináciu estrogén-gestagén sa spájala s 1,3 – 3-násobným rizikom vzniku venózneho 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 kŕčových 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 dlhodobej 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).

Riziko ochorenia koronárnej artérie (coronary artery disease, CAD)

- Neexistuje dôkaz z randomizovaných kontrolovaných skúšaní ochrany pred infarktomyokardu 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 infarktomyokardu 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

- Tibolón Aristo nie je určený na antikoncepčné použitie.
- Liečba Tibolónom Aristo 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 Tibolónom Aristo vedie k minimálnemu poklesu globulínu viažuceho tyroxín (thyroxine binding globulin, TBG) a celkového T4. Hladiny celkového T3 sú nezmenené. Tibolón Aristo 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.
- Tibolón Aristo obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže Tibolón Aristo môže zvyšovať fibrinolytickú aktivitu krvi, môže zvyšovať účinok antikoagulancií. Tento účinok sa preukázal pri warfaríne. Preto je počas súbežného užívania Tibolónu Aristo a antikoagulancií potrebná opatrnosť, najmä na začiatku alebo pri prerušení súbežnej liečby Tibolónom Aristo. 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. Z klinického hľadiska môže zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénov viesť k zníženému účinku a k zmenám v profile krvácania z maternice.

Účinnok HSL s obsahom estrogénov na iné lieky

Ukázalo sa, že hormonálne kontraceptíva obsahujúce estrogény významne znižujú plazmatickú koncentráciu lamotrigínu pri súbežnom podávaní v dôsledku indukcie glukuronidácie lamotrigínu. To môže znížiť kontrolu záchvatov. Hoci sa potenciálna interakcia medzi hormonálnou substitučnou liečbou a lamotrigínom neskúmala, očakáva sa, že existuje podobná interakcia, ktorá môže viesť k zníženiu kontroly záchvatov u žien užívajúcich oba lieky súbežne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

Tibolón Aristo je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tibolón Aristo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

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) Tibolón Aristo 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 Tibolónom Aristo ako pri placebe.

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky Tibolónu Aristo

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	

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
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	nárast telesnej hmotnosti nezvyčajný ster z krčka maternice*		

* Väčšina pozostáva z benígnych zmien. Patológia cervixu (cervikálny karcinóm) pri Tibolóne Aristo 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 u žien užívajúcich liečbu len estrogénom a liečbu tibolónom je podstatne nižšie, ako riziko, ktoré sa pozorovalo u žien užívajúcich kombináciu estrogén-gestagén.
- 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) nediagnosticskovali žiadne prípady karcinómu endometria v porovnaní so 4 prípadmi karcinómu endometria v skupine s Tibolónom Aristo (n = 1 746). To zodpovedá diagnóze 0,8 ďalšieho prípadu karcinómu endometria u každých 1 000 žien, ktoré užívali Tibolón Aristo jeden rok v tejto štúdii (pozri časť 4.4).

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 ischemickej cievnej mozgovej príhody

- Relatívne riziko ischemickej cievnej 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 cievnej mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL alebo tibolón, sa bude zvyšovať s vekom, pozri časť 4.4.
- 2,9-ročná randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia predpokladala 2,2-násobné zvýšenie rizika cievnej mozgovej príhody u žien (priemerný vek 68 rokov), ktoré užívali 1,25 mg Tibolónu Aristo (28/2 249) v porovnaní s placebo (13/2 257). Väčšina (80 %) cievnych mozgových príhod bola ischemických.
- Základné riziko cievnej 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 Tibolón Aristo 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:

- Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogén-gestagén sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm. Podľa štúdie Million Women Study pripadá na 2 500 žien, ktoré užívajú tibolón počas 5 rokov, 1 prípad navyše. Táto štúdia ukázala, že relatívne riziko rakoviny vaječníkov s tibolónom bolo podobné riziku pri iných typoch HSL.
- HSL sa spája s 1,3 – 3-násobným zvýšením relatívneho rizika vzniku venózneho tromboembólie (VTE), t.j. hĺbková venózna 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 placebo počas 5 rokov	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL
Len perorálny estrogén*			
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)

* Štúdia u žien bez matrice

- 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
- ochorenie žľáz
 - 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 v 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, estrogény, iné estrogény, ATC kód: G03CX01

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

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

Tibolón Aristo nahrádza stratu produkcie estrogénov u postmenopauzálnych žien a zmiernuje príznaky menopauzy.

Informácie z klinických skúšaní s Tibolónom Aristo

- 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 Tibolónom Aristo 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 Tibolónu Aristo. 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.

- Účinky na prsník

V klinických štúdiách sa nezvyšovala mamografická denzita u žien liečených Tibolónom Aristo v porovnaní s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa tibolón rýchlo a extenzívne absorbuje.

Konzumácia jedla nemá významný vplyv na rozsah absorpcie.

Biotransformácia

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 Tibolónu Aristo (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

Eliminácia

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

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 (rastlinný)
 askorbyl-palmitát
 monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister s kalendárom v balení 1x28, 1x30 a 3x28 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8–10, 13435 Berlín, Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

54/0202/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. jún 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023