

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Livial, 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 2,5 mg tibolonu (*Tibolonum*).

Produkt zawiera laktozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki są białe, okrągłe i płaskie ze skośnie ściętym brzegiem, o średnicy 6mm i oznaczeniem „MK” nad cyfrą „2” po jednej stronie i napisem „Organon” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie, u których menopauza wystąpiła przed ponad rokiem.
- Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, u których występuje wysokie ryzyko złamań w przyszłości, a inne leki stosowane w zapobieganiu osteoporozie nie są tolerowane, bądź są przeciwwskazane.

Decyzja o przepisaniu tibolonu powinna zostać podjęta indywidualnie dla każdej kobiety biorąc pod uwagę ogólne ryzyko i, szczególnie u pacjentek powyżej 60. roku życia, należy rozważyć ryzyko wystąpienia udaru (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę. U osób w podeszłym wieku modyfikacja dawki nie jest konieczna. Tabletkę należy połknąć popijając niewielką ilością wody lub innego płynu, codziennie najlepiej o tej samej porze.

Dla rozpoczęcia i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych powinna być zastosowana najmniejsza skuteczna dawka przez jak najkrótszy okres czasu (patrz także punkt 4.4).

Podczas leczenia produktem Livial nie należy podawać osobno progestagenu.

Rozpoczęcie leczenia produktem Livial

U kobiet w okresie fizjologicznej menopauzy należy rozpocząć leczenie produktem Livial po upływie przynajmniej 12 miesięcy od ostatniego krwawienia miesięczkowego. W przypadku menopauzy wywołanej chirurgicznie, leczenie produktem Livial może być rozpoczęte natychmiast.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Livial należy zdiagnozować każde nieregularne jak i nieplanowe krwawienie z pochwy zarówno u stosujących i nie stosujących HTZ w celu wykluczenia zmian nowotworowych (patrz punkt 4.3).

Rozpoczęcie leczenia produktem Livial u pacjentek stosujących poprzednio inne preparaty (terapia ciągła sekwencyjna lub ciągła złożona) stosowane w Hormonalnej Terapii Zastępczej (HTZ).

Przy przejściu z sekwencyjnej HTZ leczenie produktem Livial należy rozpocząć w dniu następnym po zakończeniu przyjmowania poprzedniego produktu. W przypadku przejścia z ciągłej złożonej HTZ, leczenie można rozpocząć w dowolnej chwili.

Postępowanie w przypadku pominięcia dawki leku

Należy jak najszybciej przyjąć zapomnianą tabletkę chyba, że opóźnienie przekracza 12 godzin. W takim przypadku zapomnianą tabletkę należy pominąć, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Pominięcie tabletki może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia i plamienia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciąża i karmienie piersią
- Występowanie obecnie lub w przeszłości raka piersi, bądź jego podejrzenie – badanie z grupą kontrolowaną placebo wykazało, że tibolon powoduje wzrost ryzyka występowania nawrotu raka piersi
- Występowanie obecnie nowotworów złośliwych estrogenozależnych lub ich podejrzenie (np. rak endometrium)
- Krwawienia z dróg rodnych o nieznannej etiologii
- Nieleczona hiperplazja endometrium
- Wcześniejsza idiopatyczna, bądź obecnie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Obecnie lub w niedalekiej przeszłości zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, udar lub przemijający napad niedokrwienności)
- Ostre choroby wątroby lub choroba wątroby w przeszłości, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy
- Porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów menopauzy, tibolon powinien być stosowany wyłącznie w przypadku, kiedy wpływają one ujemnie na jakość życia. Przynajmniej raz w roku należy dokonać oceny ryzyka i korzyści jego stosowania. Leczenie tibolonem można kontynuować tylko tak długo, jak długo korzyści przeważają nad ryzykiem.

Ryzyko wystąpienia udaru, raka piersi i raka błony śluzowej macicy u kobiet z zachowaną macicą (patrz poniżej i również punkt 4.8) powinno być dokładnie oszacowane indywidualnie dla każdej pacjentki mając na uwadze jej indywidualne czynniki ryzyka uwzględniając częstotliwość występowania i cechy charakterystyczne obu nowotworów i udaru w kategoriach reakcji pacjentek na leczenie, zachorowalności oraz śmiertelności.

Badanie lekarskie/wizyty kontrolne

- Przed rozpoczęciem lub przywróceniem HTZ, powinien zostać zebrany dokładny wywiad, w tym rodzinny. Badanie fizykalne (uwzględniające miednicę i piersi) powinno opierać się na wskazówkach z wywiadu, jak również przeciwwskazaniach i środkach ostrożności. Podczas

trwania leczenia zalecane są wizyty kontrolne o częstotści i charakterze właściwym dla każdej pacjentki. Kobiety powinny zostać poinformowane, jakie zmiany w obrębie piersi należy zgłosić lekarzowi lub pielęgniarce (patrz punkt „Rak piersi”). Badania, uwzględniające mammografię, powinno wykonywać się w zgodzie z obecnie obowiązującymi praktykami skriningu, dostosowanymi do wymogów klinicznych poszczególnych pacjentek.

Stany wymagające nadzoru

- W przypadku obecności następujących stanów, ich wystąpienia w przeszłości, i (lub) nasilenia podczas ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka powinna zostać poddana ścisłemu nadzorowi. Należy wziąć pod uwagę, iż stany te mogą nawrócić lub ulec nasileniu podczas leczenia produktem Livial, w szczególności:
 - Mięśniak gładkokomórkowy (mięśniaki gładkokomórkowe macicy) lub endometrioza
 - Zaburzenia krzepowo-zatorowe w przeszłości lub czynniki ryzyka ich wystąpienia (patrz niżej)
 - Czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia
 - Nadciśnienie tętnicze
 - Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
 - Cukrzyca z lub bez zmian naczyniowych
 - Kamica żółciowa
 - Migrena lub ból głowy (ciężki)
 - Toczeń rumieniowaty układowy
 - Hiperplazja endometrium w wywiadzie
 - Padaczka
 - Astma
 - Otoskleroza.

Wskazania do bezzwłocznego zaprzestania terapii:

Leczenie powinno zostać przerwane w przypadku wystąpienia przeciwwskazania, jak również w przypadku wystąpienia:

- Żółtaczki lub zaburzeń czynności wątroby
- Znaczącego wzrostu ciśnienia krwi
- Wystąpienia *de novo* bólu głowy o charakterze migrenowym.

Rak endometrium

- Dane dostępne z randomizowanych, kontrolowanych badań są sprzeczne, jakkolwiek badania obserwacyjne zgodnie wykazały zwiększone ryzyko raka endometrium u kobiet, które stosowały tibolon w normalnej praktyce klinicznej (patrz punkt 4.8). W badaniach tych ryzyko wzrastało z czasem stosowania. Tibolon zwiększa grubość endometrium, jak zmierzono w badaniu ultrasonograficznym dopochwowym.
- Podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia i plamienia (patrz punkt 5.1). Należy poinformować pacjentkę o konieczności zgłoszenia każdego krwawienia lub plamienia, jeżeli utrzymuje się ono po 6 miesiącach leczenia, wystąpi po tym czasie lub utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia. Pacjentka powinna zostać poddana badaniu ginekologicznemu, z biopsją endometrium włącznie, celem wykluczenia złośliwego procesu rozrostowego endometrium.

Rak piersi

- Dowody dotyczące ryzyka raka piersi w skojarzeniu z tibolonem nie są ostateczne. Badanie Million Women Study (MWS) wykazało zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących tibolon w dawce 2,5 mg. Ryzyko staje się widoczne po kilku latach stosowania

i zwiększa się z czasem stosowania HTZ. Jednakże wraca ono do poziomu podstawowego w przeciągu kilku (zwykle pięciu) lat po zaprzestaniu leczenia, patrz punkt 4.8. Wyników tych nie potwierdzono w badaniu stosując „General Practitioners Research Database”.

Żyłna choroba zakrzepowo- zatorowa (ŻChZZ)

- Estrogenowa lub estrogenowo-progestagenowa HTZ związana jest ze zwiększonym względny ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Jedno kontrolowane badanie randomizowane i badania epidemiologiczne wykazały dwu- do trzykrotnie większe ryzyko u osób stosujących, w porównaniu z osobami nie stosującymi HTZ. Szacuje się, iż u osób nie stosujących liczba przypadków ŻChZZ, które wystąpią w 5 letnim okresie czasu wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i 8 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Szacuje się, iż u zdrowych kobiet przyjmujących HTZ przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w okresie 5 letnim wyniesie pomiędzy 2 a 6 (najlepsza wartość szacunkowa = 4) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i pomiędzy 5 a 15 (najlepsza wartość szacunkowa = 9) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Wystąpienie powyższych epizodów jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż w okresie późniejszym. Nie jest wiadomym, czy Lival niesie ze sobą taki sam poziom ryzyka.
- Ogólnie uznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują wywiad, także rodzinny, otyłość ($WMC > 30 \text{ kg/m}^2$) i toczень rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma jednoznacznego stanowiska odnośnie możliwej roli żyłaków w ŻChZZ.
- Pacjentki z ŻChZZ lub trombofilią w wywiadzie mają zwiększone ryzyko ŻChZZ. Ryzyko to może sumować się z HTZ. Wywiad lekarski lub znaczący wywiad rodzinny odnośnie epizodów zakrzepowo-zatorowych lub nawracające poronienia samoistne, powinny zostać poddane diagnostyce w celu wykluczenia predyspozycji do trombofilii. Do czasu przeprowadzenia dogłębnej oceny czynników trombofilii lub włączenia leczenia przeciwwzakrzepowego, stosowanie HTZ u takich pacjentek powinno być postrzegane jako przeciwwskazane. Kobiety, które stosują już leczenie lekiem przeciwwzakrzepowym wymagają dokładnego rozważenia bilansu korzyści i ryzyka stosowania HTZ.
- Ryzyko ŻChZZ może być okresowo zwiększone przez przedłużone unieruchomienie, poważny uraz lub zabieg operacyjny. Tak, jak w przypadku wszystkich pacjentek po operacji, należy poświęcić skrupulatną uwagę profilaktyce ŻChZZ po operacji. W przypadkach, w których planowane zabiegi chirurgiczne zwykle narażają na następce przedłużone unieruchomienie, zwłaszcza w przypadku chirurgii jamy brzusznej i chirurgii kończyn dolnych, należy, jeśli to możliwe wziąć pod rozwagę czasowe przerwanie HTZ 4 do 6 tygodni wcześniej. Leczenie nie powinno być wznowiane do czasu, kiedy pacjentka nie podejmie pełnej sprawności ruchowej.
- Jeżeli ŻChZZ wystąpi po wdrożeniu terapii, produkt powinien być odstawiony. Pacjentki powinny zostać poinformowane, aby niezwłocznie skontaktowały się ze swoim lekarzem w przypadku wystąpienia potencjalnych objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba niedokrwienna serca

- Nie istnieją dowody wynikające z kontrolowanych randomizowanych badań na występowanie korzyści sercowo-naczyniowych w przypadku ciągłego złożonego podawania skoniugowanych estrogenów i octanu medroksyprogesteronu. Dwa duże badania kliniczne (WHI oraz HERS tj. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) wykazały możliwe zwiększenie ryzyka zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe w pierwszym roku stosowania i ogólny brak korzyści. Dla innych stosowanych w HTZ preparatów istnieją niewystarczające dane z kontrolowanych badań randomizowanych badających wpływ na zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych. Tak, więc nie jest pewne, czy te wyniki odnoszą się również do innych preparatów stosowanych w HTZ.

Udar

- Tibolon zwiększa ryzyko wystąpienia udaru od pierwszego roku przyjmowania (patrz punkt 4.8). Ryzyko podstawowe jest bardzo zależne od wieku i wpływ tibolonu jest większy u pacjentek w starszym wieku.

Rak jajnika

- Długotrwale (przynajmniej 5-10 lat) stosowanie wyłącznie preparatów estrogenowych w HTZ u kobiet poddanych histerektomii, w niektórych badaniach epidemiologicznych wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka jajnika. Nie jest pewne, czy długotrwale stosowanie złożonej HTZ wpływa na ryzyko w innym stopniu niż preparaty zawierające wyłącznie estrogen.

Inne warunki

- Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
- Produkt Livial nie jest przeznaczony do stosowania jako środek antykoncepcyjny.
- Leczenie produktem Livial powoduje wyraźnie zależne od dawki zmniejszenie frakcji HDL-cholesterolu (z -16,7% dla dawki 1,25 mg tibolonu do -21,8% dla dawki 2,5 mg tibolonu po 2 latach stosowania). Całkowite stężenia trójglicerydów i lipoprotein(y) są również zmniejszone. Zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu i frakcji VLDL-cholesterolu nie zależą od dawki. Stężenie frakcji LDL-cholesterolu pozostają niezmienione. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest jeszcze znane.
- Estrogeny mogą powodować retencję płynów, tak więc pacjentki z niewydolnością serca lub nerek powinny pozostawać pod ścisłą kontrolą.
- Kobiety z istniejącą wcześniej hipertrójglicydemią powinny być dokładnie monitorowane podczas suplementacji estrogenowej lub HTZ, jako iż u osób leczonych estrogenami w tych okolicznościach zaobserwowano rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów w osoczu, prowadzące do zapalenia trzustki.
- Leczenie produktem Livial powoduje bardzo nieznaczne zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG) i stężenia całkowitego T4. Stężenia całkowitego T3 pozostają niezmienione. Livial zmniejsza stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), podczas gdy stężenie globuliny wiążącej kortykoidy i stężenie kortyzolu w krążeniu nie zmieniają się.

Nie ma jednoznacznych dowodów na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody z badania WHI na zwiększenie ryzyka możliwej demencji u kobiet, które rozpoczynają stosowanie w sposób ciągły złożony skoniugowanych estrogenów i MPA po 65. roku życia. Nie jest wiadome, czy wyniki te dotyczą młodszych kobiet w wieku pomenopauzalnym lub innych preparatów stosowanych w HTZ.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ponieważ produkt Livial może zwiększać fibrynolizę, może on nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych. Działanie to zostało wykazane w przypadku warfaryny. Tak więc należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania produktu Livial i leków przeciwzakrzepowych zwłaszcza w przypadku rozpoczęcia i zakończenia równoczesnego leczenia produktem Livial.

Badania *in vivo* wykazały, iż jednoczesowe leczenie tibolonem wpływa w umiarkowanym stopniu na farmakokinetkę substratu cytochromu P-450 3A4, midazolamu. W oparciu o to, można oczekiwać

interakcji z innymi substratami CYP3A4, jakkolwiek znaczenie kliniczne zależy od właściwości farmakologicznych i farmakokinetycznych włączonego substratu.

4.6 Ciąża i laktacja

Livial jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkt 4.3). Jeżeli ciąża wystąpi podczas leczenia produktem Livial, leczenie należy niezwłocznie przerwać. W przypadku produktu Livial nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu leku na przebieg ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenia dla ludzi nie są znane.

Livial jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych

Nie stwierdzono aby Livial miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W punkcie tym opisane są działania niepożądane, zarejestrowane w 21 kontrolowanych badaniach z zastosowaniem placebo (włączając badanie LIFT), w których 4079 kobiet otrzymywało dawki lecznicze (1,25 lub 2,5 mg) tibolonu, a 3476 kobiet otrzymywało *placebo*. Czas trwania leczenia w tych badaniach wynosił od 2 miesięcy do 4,5 lat. Tabela 1. pokazuje działania niepożądane, które wystąpiły istotnie statystycznie częściej podczas leczenia tibolonem niż podczas podawania *placebo*.

Tabela 1 Działania niepożądane produktu Livial

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ból podbrzusza	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nietypowe nadmierne owłosienie	Trądzik
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Upławy Zgrubienie warstw endometrium Krwotok pomenopauzalny Tkliwość piersi Świąd narządów płciowych Kandydoza narządów płciowych Krwotok z pochwy Ból w obrębie miednicy Dysplazja szyjki macicy Wydzielina z narządu rodnego Zapalenie sromu i pochwy	Dyskomfort piersi Zakażenia grzybicze Grzybica pochwy Ból brodawek sutkowych
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała Nieprawidłowy wymaz szyjki macicy*	

* większość zawierała zmiany łagodne. Patologia szyjki macicy (rak szyjki macicy) nie była zwiększona podczas leczenia tibolonem w porównaniu z placebo.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano inne działania niepożądane, takie jak: zawroty głowy, wysypka, świąd, dermatoza łojotokowa, ból głowy, migrena, zaburzenia widzenia (uwzględniając niewyraźne widzenie), zaburzenia żołądkowo-jelitowe, depresja, obrzęki, wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy, jak np. bóle stawów i mięśni oraz zaburzenia czynności wątroby.

Rak piersi

Badanie MWS wykazało, iż w porównaniu z osobami, które nigdy nie stosowały HTZ, stosowanie różnych rodzajów złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia raka piersi (RR=2,00, 95% CI: 1,88-2,12) niż stosowanie wyłącznie estrogenów (RR=1,30, 95%CI: 1,21-1,40) lub tibolonu w dawce 2,5 mg (RR=1,45, 95%CI: 1,25-1,68).

Badanie MWS oszacowało w oparciu o znaną przeciętną częstość występowania raka piersi w krajach rozwiniętych, iż:

- U 32 z 1000 kobiet nie stosujących HTZ czy tibolon pomiędzy 50 a 64 rokiem życia zdiagnozowany będzie rak piersi.
- Dla 1000 pacjentek stosujących HTZ obecnie lub w przeszłości, liczba dodatkowych przypadków w odpowiadającym okresie wyniesie:
 - Dla stosujących terapię zastępczą opartą wyłącznie na estrogenie, pomiędzy 0 a 3 (najlepsza wartość szacunkowa=1,5) przy stosowaniu przez 5 lat
 - pomiędzy 3 a 7 (najlepsza wartość szacunkowa=5) przy stosowaniu przez 10 lat.
 - Dla stosujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową, pomiędzy 5 a 7 (najlepsza wartość szacunkowa=6) przy stosowaniu przez 5 lat
 - pomiędzy 18 a 20 (najlepsza wartość szacunkowa=19) przy stosowaniu przez 10 lat.

U kobiet stosujących tibolon liczba dodatkowych przypadków raka piersi była porównywalna do liczby w przypadku terapii zastępczej opartej wyłącznie na estrogenie.

Rak endometrium

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie włączające kobiety, które nie miały skriningu w kierunku nieprawidłowości endometrium przed rozpoczęciem badania i zatem w odniesieniu do praktyki klinicznej, wykazało zwiększone ryzyko raka endometrium (badanie LIFT, średnia wieku 68 lat). W badaniu tym, po 2,9 latach w grupie placebo (n=1773) nie zdiagnozowano żadnego przypadku raka endometrium w porównaniu do 4 przypadków raka endometrium w grupie przyjmującej tibolon (n=1746). Odpowiada to diagnozie 0,8 dodatkowego przypadku raka endometrium na każde 1000 kobiet przyjmujących tibolon przez 1 rok w tym badaniu (patrz punkt 4.4).

Udar

- Randomizowane, kontrolowane badanie trwające 2 lata i 9 miesięcy oszacowało 2,2 krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia udaru u kobiet (średnia wieku 68 lat), które stosowały tibolon w dawce 1,25 mg (28/2249) w porównaniu z grupą placebo (13/2257). U większości (80%) był to udar niedokrwienny.
- Podstawowe ryzyko udaru zależne jest silnie od wieku. Tak, więc podstawową częstość występowania udaru po 5 latach szacuje się 3 przypadki na 1000 kobiet w przedziale wiekowym 50-59 lat i 11 przypadków na 1000 kobiet w przedziale wiekowym 60-69 lat. U kobiet stosujących tibolon przez 5 lat liczba dodatkowych przypadków może wynieść 4 na 1000 stosujących w wieku 50-59 lat i 13 dodatkowych przypadków na 1000 stosujących w wieku 60-69 lat.

Inne działania niepożądane, o których donoszono w związku z terapią estrogenowo-progestagenową:

- Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne np. rak endometrium
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa tj. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych i miednicy oraz zatorowość płucna, są częstsze wśród stosujących HTZ, niż wśród niestosujących. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania” i 4.4 „Specjalne środki ostrożności”
- Zawał mięśnia sercowego
- Choroby pęcherzyka żółciowego

- Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńowa
- Prawdopodobna demencja (patrz punkt 4.4)

4.9 Przedawkowanie

U zwierząt ostra toksyczność tibolonu jest bardzo mała. Tak, więc nie należy spodziewać się wystąpienia objawów zatrucia, nawet po jednorazowym przyjęciu kilku tabletek.

W przypadku ostrego przedawkowania u kobiet mogą wystąpić nudności, wymioty i krwawienia z pochwy. Specyficzne antidotum nie jest znane. W razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu rozrodczego

Kod ATC: G03CX01

Po podaniu doustnym tibolon ulega szybkiej przemianie do trzech metabolitów odpowiedzialnych za właściwości farmakodynamiczne produktu Livial. Dwa z tych metabolitów (3 α -OH-tibolon i 3 β -OH-tibolon) wykazują działanie estrogenne, trzeci metabolit (izomer Δ 4 tibolonu) posiada właściwości progestagenne i androgenne.

Produkt Livial uzupełnia niedobory estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym i łagodzi dolegliwości wynikające z menopauzy. Produkt Livial zapobiega utracie tkanki kostnej po menopauzie lub usunięciu jajników.

Informacje z badania klinicznego dotyczące produktu Livial :

- Łagodzi objawy niedoboru estrogenów
 - Złagodzenie objawów menopauzy występuje zwykle podczas pierwszych tygodni leczenia.
- Wpływ na endometrium i typ krwawień
 - Istnieją doniesienia na temat hiperplazji i raka endometrium u pacjentek leczonych tibolonem (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- - Brak krwawienia miesięczkowego jest obserwowany u 88% kobiet po 12 miesiącach terapii produktem Livial w dawce 2,5 mg. Krwawienie i (lub) plamienie wystąpiło u 32,6% kobiet podczas pierwszych trzech miesięcy leczenia i u 11,6% po 11-12 miesiącach terapii.
- Profilaktyka osteoporozy
 - Niedobór estrogenów podczas menopauzy związany jest ze zwiększonym obrotem kostnym i spadkiem masy tkanki kostnej. Ochrona wydaje się być skuteczna tak długo, jak długo kontynuowane jest leczenie. Po przerwaniu HTZ, masa kostna tracona jest z szybkością podobną jak w grupie kobiet nie leczonych.
 - W badaniu LIFT, wykazano, że u kobiet (średnia wieku 68 lat) stosujących tibolon zmniejszyła się ilość nowych złamań kręgów w porównaniu do grupy *placebo* w ciągu 3 lat leczenia. (ITT: iloraz szans tibolonu do placebo 0,57; CI [0,42, 0,78])
 - Po 2 latach leczenia produktem Livial (w dawce 2,5 mg) zwiększenie gęstości tkanki kostnej (ang. bone mineral density, BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wyniosło 2,6 $\pm$ 3,8%.

Odsetek kobiet, które utrzymały lub, u których w czasie leczenia nastąpiło zwiększenie BMD w odcinku lędźwiowym, wyniósł 76%. Kolejne badanie potwierdziło te wyniki.

- Produkt Livial (w dawce 2,5 mg) miał także wpływ na BMD biodra. W jednym badaniu, wzrost BMD po 2 latach wyniósł $0,7 \pm 3,9\%$ w przypadku szyjki kości udowej i $1,7 \pm 3,0\%$ w przypadku biodra. Odsetek kobiet, które w trakcie leczenia utrzymały, lub zwiększyły BMD w obrębie biodra wyniósł 72,5%. Kolejne badanie wykazało, po 2 latach zwiększenie BMD w szyjce kości udowej wynosiło $1,3 \pm 5,1\%$, a w biodrze wyniosło $2,9 \pm 3,4$. Odsetek kobiet, u których w trakcie leczenia utrzymała się, lub zwiększyła BMD w obrębie biodra wyniósł 84,7%.

- Wpływ na piersi
 - W badaniach klinicznych gęstość mammograficzna u kobiet leczonych produktem Livial nie jest zwiększona w porównaniu z *placebo*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, tibolon wchłania się szybko i w znacznym stopniu. Wskutek szybkiej przemiany, stężenie tibolonu w osoczu jest bardzo małe. Stężenie izomeru $\Delta 4$ tibolonu w osoczu jest także bardzo małe. Dlatego też niektóre parametry farmakokinetyczne nie mogą zostać określone. Maksymalne stężenia metabolitów 3α -OH i 3β -OH są większe, ale kumulacja nie występuje.

Tabela 2 Parametry farmakokinetyczne produktu Livial (2,5 mg)

	tibolon		metabolit 3α -OH		metabolit 3β -OH		izomer $\Delta 4$	
	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
$C_{średnie}$	-	-	-	1,88	-	-	-	-
T_{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (h)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
C_{min} (ng/ml)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
AUC 0-24(ng/ml.h)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

SD = dawka pojedyncza (ang. single dose); MD = dawka wielokrotna (ang. multiple dose);

Wydalanie tibolonu odbywa się głównie w postaci metabolitów skoniugowanych (głównie jako siarczany). Część metabolitów wydalana jest z moczem, ale większość usuwana jest z kałem.

Spożywanie posiłków nie ma znaczącego wpływu na stopień absorpcji.

Stwierdzono, iż parametry farmakokinetyczne tibolonu i jego metabolitów są niezależne od czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, tibolon wpływał ujemnie na płodność i miał działanie embriotoksyczne ze względu na swoje właściwości hormonalne. Tibolon nie był teratogeny u myszy i szczurów. U królików wykazywał potencjał teratogeny w dawkach bliskich dawkom powodującym poronienie (patrz punkt 4.6). W warunkach *in vivo*, tibolon nie wykazuje działania genotoksycznego. Pomimo działania rakotwórczego obserwowanego u niektórych szczepów szczurów (nowotwory wątroby) i myszy (nowotwory pęcherza moczowego), kliniczne znaczenie tych odkryć jest niejasne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

skrobia ziemniaczana, magnezu stearynian, palmitynian askorbylu i laktoza.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze od 2 °C do 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 tabletek w blistrze PVC/Al, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1580

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

19.12.1990/ 20.05.1999/ 09.07.2004/ 13.05.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO