

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Livial 2,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,5 mg tibolona.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 82,5 mg laktoze v obliki laktoze monohidrata (86,8 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, ploščate tablete z zaobljenimi robovi, premera 6 mm ter z oznakami "2" in "MK" nad "2" na eni strani in "Organon*" na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Livial je indicirano za:

- zdravljenje simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah po menopavzi, več kot eno leto po menopavzi,
- preventivo osteoporoze pri ženskah po menopavzi z velikim tveganjem za zlome kosti v prihodnosti, ki ne prenašajo drugih odobrenih zdravil za preventivo osteoporoze ali ki imajo kontraindikacije za njihovo uporabo (glejte tudi poglavje 4.4).

Pri vseh bolnicah mora odločitev o uvedbi terapije z zdravilom Livial temeljiti na individualni oceni celokupnega tveganja, zlasti pri bolnicah v starosti nad 60 let pa mora vključevati tudi oceno tveganja za možgansko kap (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je ena tableta na dan. Pri starejših osebah odmerka ni treba prilagoditi. Tablete naj bolnica pogoltne z malo vode ali druge pijače, najbolje vedno ob istem času dneva.

Za uvedbo in nadaljevanje terapije pomenopavznih simptomov je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek za najkrajši čas (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravljenju z zdravilom Livial se ne sme dodati ločenega progestagena.

Uvedba terapije z zdravilom Livial

Pri ženskah, ki imajo naravno menopavzo, je treba s terapijo z zdravilom Livial začeti najmanj 12 mesecev po zadnji naravni menstruaciji, v primeru kirurško povzročene menopavze pa se lahko terapijo z zdravilom Livial uvede takoj.

Vsako morebitno neredno ali nepredvideno vaginalno krvavitev, bodisi ob jemanju hormonske nadomestne terapije (HNZ) ali brez nje, je treba raziskati pred začetkom zdravljenja z zdravilom Livial, da izključite malignost (glejte poglavje 4.3).

Prehod s pripravkov za sekvenčno ali kontinuirano kombinirano hormonsko nadomestno terapijo

Pri prehodu s pripravka za sekvenčno hormonsko nadomestno terapijo (HNZ) je treba uvesti terapijo z zdravilom Livial naslednji dan po zaključku prejšnje terapije, pri prehodu s pripravka za kontinuirano kombinirano HNZ pa se lahko z zdravljenjem začne kadar koli.

Izpuščeni odmerek

Izpuščeni odmerek mora bolnica vzeti takoj, ko se spomni, razen če je zamuda že daljša od 12 ur. V tem primeru naj izpuščeni odmerek preskoči in vzame naslednjega ob običajnem času. Če bolnica pozabi posamezen odmerek, lahko to poveča verjetnost za pojav vmesne krvavitve in krvavih madežev.

Pediatrična populacija

Zdravilo Livial ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- nosečnost in dojenje,
- rak dojke, anamneza raka dojke ali sum nanj – tibolon je povečal tveganje za ponovitev raka dojke v s placebom nadzorovanem preskušanju,
- znani ali domnevni od estrogena odvisni maligni tumorji (npr. rak endometrija),
- diagnostično neopredeljene genitalne krvavitve,
- nezdravljena hiperplazija endometrija,
- predhodni ali obstoječi venski tromboembolizmi (globoka venska tromboza, pljučna embolija),
- znane trombofilne motnje (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina; glejte poglavje 4.4),
- arterijska tromboembolična bolezen kadar koli v anamnezi (npr. angina pectoris, miokardni infarkt, možganska kap ali tranzitorna ishemična ataka - TIA),
- akutna jetrna bolezen ali jetrna bolezen v anamnezi, če se izvidi preiskav delovanja jeter niso vrnili na normalne vrednosti,
- porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov se lahko HNZ ali tibolon uvede le za simptome, ki negativno vplivajo na kakovost življenja bolnice. V vseh primerih je treba najmanj enkrat na leto opraviti skrbno oceno tveganj in koristi, bolnica pa sme nadaljevati s HNZ ali s tibolonom le, dokler koristi te terapije odtehtajo njeno tveganje.

Pri ženskah je treba skrbno oceniti tveganje za možgansko kap in raka dojke ter pri ženskah z intaktno maternico še tveganje za raka endometrija (glejte v nadaljevanju in poglavje 4.8), in sicer za vsako žensko glede na njene individualne dejavnike tveganja in z upoštevanjem pogostnosti in značilnosti obeh vrst raka in možganske kapi, glede na njihov odziv na zdravljenje, obolenost in umrljivost.

Dokazov glede tveganj, povezanih s HNZ ali s tibolonom pri zdravljenju prezgodnje menopavze, je malo. Vendar pa je zaradi nizkega absolutnega tveganja pri mlajših ženskah razmerje med koristjo in tveganjem pri njih lahko bolj ugodno kot pri starejših ženskah.

Zdravniški pregled in spremljanje bolnice

- Pred uvedbo ali ponovno uvedbo HNZ ali tibolona je treba preveriti celotno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo bolnice. Opraviti je treba fizikalni pregled (vključno s pregledom medenične regije in dojk) ki naj bo usmerjen glede na anamnezo ter kontraindikacije in opozorila za uporabo zdravila. Med zdravljenjem se priporoča periodične preglede, njihova pogostnost in vrsta pa naj bosta individualno prilagojena bolnici. Žensko je treba poučiti, o katerih spremembah v dojkah mora poročati zdravniku ali medicinski sestri (glejte poglavje 'Rak dojke' spodaj).
Preiskave, vključno z ustreznimi slikanji, npr. mamografijo, je treba opraviti v skladu s tekočimi smernicami za presejalne preiskave in morajo biti prilagojene kliničnim potrebam posamezne bolnice.

Bolezni in motnje, pri katerih je potreben nadzor

- Če ima bolnica katero od naslednjih bolezni ali motenj, če jih je imela v preteklosti in/ali če so se poslabšale v času nosečnosti ali med predhodno hormonsko terapijo, jo je treba skrbno nadzorovati. Upoštevati je treba, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Livial ponovijo ali poslabšajo naslednje bolezni ali motnje, še posebej:
 - leiomiom (maternični fibroid) ali endometrioza,
 - dejavniki tveganja za tromboembolične bolezni (glejte spodaj),
 - dejavniki tveganja za nastanek od estrogena odvisnih tumorjev, npr. dedna nagnjenost k raku dojk v prvem družinskem kolenu,
 - hipertenzija,
 - jetrne bolezni (npr. jetrni adenom),
 - sladkorna bolezen z ali brez prizadetosti ožilja,
 - holelitiaza,
 - migrena ali (hud) glavobol,
 - sistemski eritematozni lupus,
 - hiperplazija endometrija v anamnezi (glejte spodaj),
 - epilepsija,
 - astma,
 - otoskleroza.

Razlogi za takojšnjo ustavitev terapije:

Terapijo je treba prekiniti v primeru, da se odkrije kontraindikacija za uporabo tega zdravila, in tudi v primeru:

- zlatenice ali poslabšanja delovanja jeter,
- bistvenega povečanja krvnega tlaka,
- novega pojava migrenskega glavobola,
- nosečnosti.

Hiperplazija in karcinom endometrija

- Razpoložljivi podatki iz randomiziranih kontroliranih preskušanj so si nasprotujoči, ne glede na to pa opazovalne študije dosledno kažejo na to, da je pri ženskah, ki se jim v normalni klinični praksi predpisuje tibolon, tveganje za pojavnost raka na endometriju povečano (glejte tudi poglavje 4.8). V teh študijah se je tveganje povečevalo z naraščanjem dolžine jemanja zdravila. Tibolon večja debelino stene endometrija, merjene s transvaginalnim ultrazvokom.
- V prvih mesecih zdravljenja lahko pride do pojava vmesnih krvavitev in krvavih madežev (glejte poglavje 5.1). Ženskam je treba svetovati, naj poročajo, če bodo vmesne krvavitve ali krvavi madeži še vedno prisotni po 6 mesecih zdravljenja, če se pojavijo po 6 mesecih zdravljenja ali če ne prenehajo niti po ukinitvi terapije. Žensko je treba napotiti na ginekološki pregled in preiskave, med katere bo verjetno sodila tudi biopsija endometrija za izključitev maligne bolezni endometrija.

Rak dojke

- V metaanalizi epidemioloških študij, vključno s študijo Million Women Study, je bilo ugotovljeno znatno povečanje tveganja za nastanek raka dojke v povezavi z uporabo 2,5 mg odmerka. Tveganje je postalo opazno po 3 letih jemanja in je naraščalo s trajanjem jemanja

zdravila (glejte poglavje 4.8). Po prenehanju zdravljenja se povečano tveganje sčasoma zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če je ženska HNZ uporabljala več kot pet let, je lahko tveganje prisotno še 10 let ali več.

Podatki o dolgotrajni prisotnosti tveganja po prenehanju zdravljenja za tibolon niso na voljo, vendar podobnega vzorca ni mogoče izključiti.

Rak jajčnikov

- Rak jajčnikov je bistveno redkejši od raka dojke. Epidemiološki podatki iz obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinacijo estrogenskega in progestagenskega HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju sčasoma počasi zmanjšuje.
- Nekaterе druge študije, vključno s preskušanjem Women's Health Initiative (WHI), kažejo, da je uporaba kombiniranih HNZ lahko povezana s podobnim ali rahlo manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8). Študija Million Women Study je pokazala, da je relativno tveganje za raka jajčnikov pri uporabi tibolona podobno tveganju, povezanemu z uporabo drugih vrst HNZ.

Venski tromboembolizem

- Estrogensko ali estrogensko-progestagensko HNZ je povezano z 1,3 do 3-krat večjim tveganjem za pojav venskih tromboembolizmov (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. V prvem letu HNZ je verjetnost za njihov pojav večja kot kasneje (glejte poglavje 4.8). V epidemiološki študiji z uporabo podatkovne baze iz Velike Britanije je bilo tveganje za VTE v povezavi s tibolonom manjše od tveganja, povezanega z uporabo konvencionalnega HNZ, vendar pa je bil delež trenutnih uporabnic tibolona majhen, zato se majhnega povečanja tveganja v primerjavi z ne-uporabo ne da izključiti.
- Bolnice z znanimi trombofilnimi stanji imajo povečano tveganje za pojav VTE, HNZ ali tibolon pa lahko to tveganje še povečata. HNZ je pri teh bolnicah kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
- Splošno znani dejavniki tveganja za VTE vključujejo uporabo estrogenov, starost, večji kirurški poseg, daljšo imobilizacijo, debelost (ITM > 30 kg/m²), nosečnost/obdobje po porodu, sistemski eritematozni lupus in raka. Glede možne vloge krčnih žil pri VTE ni soglasnega mnenja. Kot pri vseh bolnicah po kirurškem posegu morate upoštevati profilaktične ukrepe za preprečevanje VTE po kirurškem posegu. Če bo elektivnemu kirurškemu posegu sledila daljša imobilizacija, priporočamo začasno prekinitev HNZ oz. tibolona 4 do 6 tednov pred posegom. Terapije ne smete ponovno uvesti, dokler ni bolnica spet popolnoma mobilna.
- Ženske brez osebne anamneze VTE, vendar s sorodnikom v prvem kolenu z anamnezo tromboze v mladosti, lahko napotimo na presejalno testiranje po skrbnem posvetu glede njegovih omejitev (s presejalnimi testi odkrijemo le del trombofilnih okvar). Če odkrijemo trombofilno okvaro, ločeno od tromboze pri družinskih članih, ali če je okvara huda (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C oz. kombinacija okvar), sta HNZ oz. tibolon kontraindicirana.
- Pri ženskah, ki se že zdravijo z antikoagulantmi, je treba skrbno razmisliti o razmerju med koristjo in tveganjem uporabe HNZ oz. tibolona.
- Če se po uvedbi terapije pojavijo VTE, je treba zdravljenje ukiniti. Bolnicam je treba naročiti, naj nemudoma obiščejo zdravnika, če se pojavi morebitni simptom tromboembolije (npr. boleče otekanje noge, nenadna bolečina v prsnem košu ali dispneja).

Bolezen koronarnih arterij (BKA)

- V randomiziranih kontroliranih preskušanjih ni bilo nobenih dokazov za zaščito pred miokardnim infarktom pri ženskah z obstoječo BKA ali brez, ki so prejemale HNZ v obliki kombinacije estrogen-progestagen ali v obliki estrogena samega. V epidemiološki študiji z uporabo GPRD niso našli nobenega dokaza o zaščiti pred miokardnim infarktom pri ženskah po menopavzi, ki so prejemale tibolon.

Ishemična možganska kap

- Tibolon poveča tveganje za ishemično možgansko kap od prvega leta jemanja dalje (glejte poglavje 4.8). Začetno tveganje za možgansko kap je močno odvisno od starosti, zato je učinek tibolona večji v višji starosti.

Druge bolezni in motnje

- Zdravilo Livial ni namenjeno uporabi kot kontracepcijsko sredstvo.
- Rezultat zdravljenja z zdravilom Livial je izrazito znižanje vrednosti HDL holesterola, odvisno od odmerka (po 2 letih od – 16,7 % z odmerkom 1,25 mg do – 21,8 % z odmerkom 2,5 mg). Vrednosti celokupnih trigliceridov in lipoproteinov so bile prav tako znižane. Znižanje vrednosti celokupnega holesterola in VLDL-C ni bilo odvisno od odmerka. Vrednosti LDL-C so ostale nespremenjene. Klinični pomen teh rezultatov še ni znan.
- Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine v telesu, zato je treba bolnice z motnjami delovanja srca ali ledvic skrbno opazovati.
- Ženske z obstoječo hipertrigliceridemijo je treba natančno spremljati med estrogensko nadomestno terapijo ali med HNZ, ker so ob estrogenski terapiji pri takšnih bolnicah poročali o redkih primerih velikega povečanja plazemske koncentracije trigliceridov, ki je vodilo celo do pankreatitisa.
- Zdravljenje z zdravilom Livial povzroči zelo majhno zmanjšanje vrednosti globulina, ki veže tiroksin (TBG), in vrednosti celokupnega T4, medtem ko ostanejo vrednosti celokupnega T3 nespremenjene. Zdravilo Livial povzroči zmanjšanje koncentracije globulina, ki veže spolne hormone (SHBG), medtem ko ostanejo vrednosti globulina, ki veže kortikosteroide (CBG), in kortizola v krvnem obtoku nespremenjene.
- HNZ ne izboljša kognitivnih funkcij. Obstaja nekaj dokazov o povečanem tveganju za verjetno demenco pri ženskah, ki začnejo neprekinjeno jemati kombinirano ali samo estrogensko HNZ po 65. letu starosti.
- Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker lahko zdravilo Livial poveča fibrinolitično aktivnost krvi, lahko okrepi učinek antikoagulantov. Ta učinek so dokazali pri varfarinu. Pri sočasni uporabi zdravila Livial in antikoagulantov je treba biti pazljiv, še posebej ob uvedbi ali ob ukinitvi sočasne terapije z zdravilom Livial. Odmerek varfarina je treba po potrebi prilagoditi.

Obstaja omejena količina podatkov glede farmakokinetičnih interakcij s tibolonom. Študija *in vivo* je pokazala, da sočasno zdravljenje s tibolonom zmerno vpliva na farmakokinetiko midazolama, ki je substrat za encim 3A4 citokroma P450. Na podlagi tega izsledka je lahko pričakovati interakcije z drugimi zdravili, ki so substrati za encim CYP3A4.

Zdravila, ki inducirajo CYP3A4, kot so barbiturati, karbamazepin, hidantoini in rifampicin, lahko pospešijo presnovo tibolona in tako vplivajo na njegov terapevtski učinek.

Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum Perforatum*), lahko inducirajo metabolizem estrogenov in progestagenov preko CYP3A4. Povečan metabolizem estrogenov in progestagenov lahko klinično povzroči zmanjšanje učinka in spremembe profila maternične krvavitve.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Livial je kontraindicirano v času nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Če bolnica med jemanjem zdravila Livial zanosi, je treba to terapijo takoj ukiniti. Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Livial na nosečnice, ki so bile izpostavljene temu zdravilu, ni na voljo. Študije na živalih so pokazale vpliv zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), potencialno tveganje za človeka pa ni znano.

Dojenje

Zdravilo Livial je kontraindicirano v času dojenja (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Zdravilo Livial je namenjeno za uporabo samo pri ženskah po menopavzi, več kot 1 leto po menopavzi. Pri živalih je imel tibolon zaradi svojega hormonskega delovanja vpliv na zmanjšano plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znano, da bi imelo zdravilo Livial vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju so opisani neželeni učinki, ki so jih zabeležili v 21 s placebom kontroliranih študijah (vključno s študijo LIFT), v katerih je 4.079 žensk prejelo terapevtske odmerke tibolona (1,25 ali 2,5 mg), 3.476 žensk pa je prejelo placebo. Trajanje zdravljenja v teh študijah je bilo od 2 meseca do 4,5 let. Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, ki so se med zdravljenjem z zdravilom Livial pojavljali statistično značilno pogosteje kot pri placebu.

Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila Livial

| Organski sistem | Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10 | Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100 | Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000 |
|--------------------------------|---|---|---|
| Presnovne in prehranske motnje | | edem** | |
| Bolezni prebavil | bolečine v spodnjem delu trebuha | nelagodje v trebuhu** | |
| Bolezni kože in podkožja | nenormalna rast dlak | akne | pruritus** |
| Motnje reprodukcije in dojk | vaginalni izcedek debelenje stene endometrija pomenopavzalna hemoragija občutljivost dojk genitalni pruritus vaginalna kandidiaza vaginalna hemoragija bolečine v medenici cervikalna displazija genitalni izcedek vulvovaginitis | občutek nelagodja v dojkah glivična okužba vaginalna mikoza boleče prsne bradavice | |
| Preiskave | povečanje telesne mase nenormalen bris cerviksa* | | |

* V večini primerov gre za benigne spremembe. Patologija cerviksa (cervikalni karcinom) se pri ženskah, ki so jemale zdravilo Livial, v primerjavi s placebom ni povečala.

** Ti neželeni učinki so bili zabeleženi ob spremljanju zdravila po prihodu na trg. Pogostnost je bila ocenjena na podlagi relevantnih kliničnih preskušanj.

Po prihodu zdravila na trg so poročali še o drugih neželenih učinkih: omotici, izpuščaju, seboreični dermatozii, glavobolu, migreni, motnjah vida (vključno z zamegljenim vidom), depresiji, učinkih na mišično-skeletni sistem, kot sta artralgijska ali mialgijska, ter spremembah parametrov delovanja jeter.

Tveganje za nastanek raka dojke

- Pri ženskah, ki so se zdravile s kombinacijo estrogen-progestagen več kot 5 let, so poročali o do 2-kratnem povečanju tveganja za diagnozo raka dojke.
- Povečanje tveganja pri uporabnicah samo estrogenske terapije in tibolona je manjše kot pri uporabnicah kombinacije estrogen-progestagen.
- Stopnja tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).
- Predstavljeni so rezultati največje epidemiološke študije (Million Women Study).

Preglednica 2: Million Women Study – ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe

| Starostni razpon (leta) | Dodatni primeri na 1.000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ v 5-letnem obdobju*2 | Razmerje tveganja & 95 % IZ# | Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ v 5-letnem obdobju (95 % IZ) |
|--|---|------------------------------|---|
| HNZ samo z estrogenom | | | |
| 50 - 65 | 9 - 12 | 1,2 | 1 - 2 (0 - 3) |
| Kombinacija estrogen-progestagen | | | |
| 50 - 65 | 9 - 12 | 1,7 | 6 (5 - 7) |
| Tibolon | | | |
| 50 - 65 | 9 - 12 | 1,3 | 3 (0 - 6) |
| # razmerje celokupnega tveganja; razmerje tveganja ni konstantno, ampak se pri daljši uporabi poveča | | | |

Tveganje za nastanek raka endometrija

Tveganje za nastanek raka endometrija je približno 5 na vsakih 1.000 žensk z maternico, ki ne uporabljajo HNZ oz. tibolona.

V randomiziranem s placebom kontroliranem preskušanju, ki je posnemalo klinično prakso, saj je vključevalo ženske, pri katerih na začetku niso preverjali endometrijskih nepravilnosti, so ugotovili najvišje tveganje za raka endometrija (LIFT študija, povprečna starost 68 let). V tej študiji po 2,9 letih niso ugotovili nobenega primera raka endometrija v placebo skupini (n = 1.773) v primerjavi s 4 primeri raka endometrija v skupini, ki je jemala tibolon (n = 1.746). To odgovarja 0,8 dodatnim primerom diagnosticiranega raka endometrija na vsakih 1.000 žensk, ki so eno leto jemale tibolon v tej študiji (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za ishemično možgansko kap

- Relativno tveganje za ishemično možgansko kap ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe. Ker je začetno tveganje močno odvisno od starosti, se celokupno tveganje za ishemično možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ ali tibolon, povečuje s starostjo (glejte poglavje 4.4).
- V 2,9 letni randomizirani kontrolirani študiji so ocenili, da se pri ženskah (povprečna starost 68 let), ki so jemale 1,25 mg zdravila Livial (28/2.249), tveganje za možgansko kap poveča za 2,2-krat v primerjavi s placebom (13/2.257). Večina (80 %) možganskih kapi je bilo ishemičnih.
- Začetno tveganje za možgansko kap je močno odvisno od starosti. Ocenjeno je, da znaša začetna incidenca kapi v 5 letnem časovnem obdobju 3 na 1.000 žensk v starosti 50-59 let in 11 na 1.000 žensk v starosti 60-69 let.
- Za ženske, ki 5 let jemljejo zdravilo Livial, se pričakuje, da je število dodatnih primerov približno 4 na 1.000 uporabnic v starosti 50 do 59 let in 13 na 1.000 uporabnic v starosti 60 do 69 let.

V zvezi z zdravljenjem z estrogenom in kombinacijo estrogena in progestogena so poročali tudi o drugih neželenih učinkih:

Rak jajčnikov

- Uporaba samo estrogenskega zdravljenja ali kombinacije estrogenskega in progestogenskega HNZ je povezana z rahlo zvečanim tveganjem za diagnosticiranje raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje 1,43, 95 % IZ 1,31 – 1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2.000 uporabnic. Pri ženskah, starih od

50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2.000.

V študiji Million Women Study je 5-letna uporaba tibolona povzročila en dodaten primer na 2.500 uporabnic (glejte poglavje 4.4).

- HNZ je povezano z 1,3 do 3-kratnim povečanjem relativnega tveganja za nastanek venskega tromboembolizma (VTE), npr. globoke venske tromboze ali pljučne embolije . Verjetnost pojava takšnih dogodkov je bolj verjetna v prvem letu uporabe HNZ (glejte poglavje 4.4). Predstavljeni so rezultati študije WHI:

Preglednica 3: WHI študije – dodatno tveganje za nastanek VTE tekom 5 let uporabe

| Starostni razpon | Incidenca na 1.000 žensk v skupini s placebom tekom 5 let | Razmerje tveganja & 95 % IZ | Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ |
|---|---|-----------------------------|--|
| Samo peroralni estrogen* | | | |
| 50 - 59 | 7 | 1,2 (0,6 - 2,4) | 1 (-3 - 10) |
| Peroralna kombinacija estrogen-progestagen | | | |
| 50 - 59 | 4 | 2,3 (1,2 - 4,3) | 5 (1 - 13) |

*Študija pri ženskah brez maternice

- Tveganje za bolezni koronarnih arterij je rahlo povečano pri uporabnicah kombiniranega HNZ z estrogenom in progestagenom, starejših od 60 let (glejte poglavje 4.4). Ni dokaza, da bi bilo tveganje za miokardni infarkt pri tibolonu drugačno kot pri drugem HNZ.
- Bolezni žolčnika.
- Bolezni kože in podkožja: kloazma, multififormni eritem, nodozni eritem, žilna purpura.
- Verjetna demenca pri starejših od 65 let (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutna toksičnost tibolona pri živalih je zelo majhna, zato ni pričakovati, da se bodo pojavili toksični simptomi, tudi če bolnica zaužije več tablet naenkrat. V primeru akutnega prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo navzea, bruhanje in vaginalne krvavitve pri ženskah. Ni znanih specifičnih antidotov. Po potrebi se lahko uvede simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, drugi estrogeni, oznaka ATC: G03CX01

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Po peroralni uporabi se tibolon hitro presnovi v tri spojine, ki vse prispevajo k farmakodinamičnemu profilu zdravila Livial. Dva od presnovkov (3α -OH-tibolon in 3β -OH-tibolon) imata estrogenu podobno delovanje, tretji ($\Delta 4$ -izomer tibolona) pa ima progestogenom in androgenom podobno delovanje.

Zdravilo Livial je nadomestilo za zmanjšano proizvodnjo estrogena pri ženskah po menopavzi in lajša simptome menopavze. Zdravilo Livial preprečuje upadanje kostne mase po menopavzi ali po ovariektomiji.

Klinična učinkovitost in varnost

- Lajšanje simptomov pomanjkanja estrogena
 - ublažitev simptomov menopavze običajno nastopi v prvih nekaj tednih zdravljenja.
- Učinki na endometrij in vzorec krvavitev
 - Pri bolnicah, ki so jemale zdravilo Livial, so poročali o hiperplaziji endometrija in raku endometrija (glejte poglavje 4.4 in 4.8).
 - Pri ženskah, ki so jemale zdravilo Livial 2,5 mg so po 12 mesecih jemanja poročali o amenoreji pri 88 % žensk. O vmesnih krvavitvah in/ali krvavih madežih so v prvih 3 mesecih zdravljenja poročali pri 32,6 % žensk, po 11 - 12 mesecih zdravljenja pa pri 11,6 % žensk.
- Preventiva osteoporoze
 - Pomanjkanje estrogena v menopavzi je povezano z izgubljanjem kostnine in zmanjševanjem kostne mase. Zdi se, da je zaščita učinkovita, dokler bolnica jemlje zdravilo, po prenehanju jemanja HNZ pa začne kostna masa upadati s podobno hitrostjo kot pri nezdravljenih ženskah.
 - V študiji LIFT je zdravljenje z zdravilom Livial zmanjšalo število žensk (povprečna starost 68 let) z novimi vretenčnimi zlomi v primerjavi s placebom tekom 3-letnega zdravljenja (ITT: razmerje med zdravilom Livial in placebom 0,57; 95 % IZ [0,42, 0,78]).
 - Po 2 letih terapije z zdravilom Livial (2,5 mg) je bilo povečanje mineralne kostne gostote (MKG) v lumbalni hrbtenici $2,6 \pm 3,8$ %. Odstotek žensk, ki so ohranile ali pridobile MKG v lumbalni regiji med zdravljenjem, je bil 76 %. Te izsledke je potrdila tudi druga študija.
 - Zdravilo Livial (2,5 mg) je vplivalo tudi na MKG kolka. V eni študiji je bilo povečanje po 2 letih $0,7 \pm 3,9$ % v vratu femoralne kosti in $1,7 \pm 3,0$ % za celoten kolk. Odstotek žensk, ki so ohranile ali pridobile MKG v kolčni regiji med zdravljenjem, je bil 72,5 %. Druga študija je pokazala povečanje po 2 letih za $1,3 \pm 5,1$ % v vratu femoralne kosti in $2,9 \pm 3,4$ % za celoten kolk. Odstotek žensk, ki so ohranile ali pridobile MKG v kolčni regiji med zdravljenjem, je bil 84,7 %.
- Učinki na dojke

V kliničnih študijah mamografska gostota pri ženskah, ki so bile zdravljene z zdravilom Livial, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo, ni bila povečana.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biotransformacija

Po peroralni uporabi se tibolon hitro in obsežno absorbira. Uživanje hrane nima bistvenega vpliva na obseg absorpcije zdravila. Zaradi hitre presnove so plazemske koncentracije tibolona zelo nizke. Zelo nizke so tudi plazemske koncentracije $\Delta 4$ -izomera tibolona, zato ni bilo mogoče določiti nekaterih farmakokinetičnih parametrov. Največje plazemske koncentracije 3α -OH in 3β -OH presnovkov so večje, vendar ne pride do njihovega kopičenja.

Preglednica 4: Farmakokinetični parametri zdravila Livial (2,5 mg)

| | tibolon | | 3 α -OH presnovek | | 3 β -OH presnovek | | $\Delta 4$ -izomer | |
|-------------------------------|---------|------|--------------------------|-------|-------------------------|------|--------------------|------|
| | EO | VO | EO | VO | EO | VO | EO | VO |
| C _{max} (ng/ml) | 1,37 | 1,72 | 14,23 | 14,15 | 3,43 | 3,75 | 0,47 | 0,43 |
| C _{povprečni} | -- | -- | -- | 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 | -- | -- |

EO = enkratni odmerek; VO = večkratni odmerki

Izločanje

Izločanje tibolona poteka predvsem v obliki konjugiranih (večinoma sulfatiranih) presnovkov. Delno se zaužita učinkovina izloča tudi z urinom, večinoma pa z blatom.

Posebne skupine bolnikov

Zmanjšano delovanje ledvic

Ugotovili so, da so farmakokinetični parametri tibolona in njegovih presnovkov neodvisni od ledvične funkcije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na živalih je tibolon vplival na zmanjšanje plodnosti in imel embriotoksično delovanje zaradi svojih hormonskih lastnosti. Tibolon ni bil teratogen pri miših in podganah. Pri kuncih je pokazal teratogenost pri odmerkih, ki so skoraj povzročili splav (glejte poglavje 4.6). Tibolon ni genotoksičen v pogojih *in vivo*. Čeprav so opažali kancerogene učinke pri določenih vrstah podgan (jetrni tumorji) in miši (tumorji sečnega mehurja), klinični pomen tega izsledka ni jasen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Krompirjev škrob, magnezijev stearat, askorbilpalmitat in laktoza monohidrat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C, v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Livial 2,5 mg tablete so pakirane v pretisne omote iz prozorne polivinilkloridne plasti in plasti iz obarvane aluminijaste folije, ki ima na strani, ki je v stiku s tabletami, toplotno obdelano prevleko. Na voljo je pakiranje: kartonska škatla z 1 pretisnim omotom po 28 belih tablet, od katerih vsaka vsebuje po 2,5 mg tibolona.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/00931/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. julij 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 9. september 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 9. 2021