

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Livial 2,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 2,5 mg tibolona.

Pomožna snov: Ena tableta vsebuje 82,5 mg laktoze v obliki 86,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah po menopavzi, več kot eno leto po menopavzi.
- Preventiva 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.

Ne glede na starost mora pri vseh bolnicah odločitev o uvedbi terapije s tibolonom temeljiti na individualni oceni celokupnega tveganja, zlasti pri bolnicah v starosti nad 60 let pa mora vključevati oceno tveganja za možgansko kap (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek je ena tableta na dan. Pri starostnikih ni potrebna prilagoditev odmerka. Tablete naj bolnica pogoltne z malo vode ali druge pijače, najbolje vedno ob istem času dneva.

Za uvedbo in nadaljevanje terapije pomenopavznih simptomov uporabite najmanjši še učinkovit odmerek za najkrajši čas (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravljenju z zdravilom Livial ne smete dodati ločenega progestogena.

Uvedba terapije z zdravilom Livial

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

Vsako morebitno neredno ali nepredvideno vaginalno krvavitev, bodisi ob jemanju hormonske nadomestne terapije (HNZ) ali brez nje, morate raziskati preden začnete zdravljenje 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) uvedite terapijo z

zdravilom Livial naslednji dan po zaključku prejšnje terapije, pri prehodu s pripravka za kontinuirano kombinirano HNZ pa lahko z zdravljenjem začnete kadarkoli.

Izpuščeni odmerki

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 krvavitev kljub terapiji in kapljičnih krvavitev.

4.3 Kontraindikacije

- Nosečnost in dojenje,
- znan ali pretekli rak dojk ali sum nanj – tibolon je povečal tveganje za ponovitev raka dojk, v s placebom nadzorovanem preskušanju,
- znani od estrogena odvisni maligni tumorji ali sum nanje (npr. rak endometrija),
- nediagnosticirane genitalne krvavitve,
- nezdravljena hiperplazija endometrija,
- predhodni idiopatski ali obstoječi venski tromboembolizmi (globoka venska tromboza, pljučna embolija),
- arterijska tromboembolična bolezen kadarkoli v pretekli anamnezi (npr. angina pectoris, miokardni infarkt, možganska kap ali prehodni ishemični napadi),
- akutna jetrna bolezen ali jetrna bolezen v pretekli anamnezi, če se izvidi preiskav delovanja jeter niso vrnili na normalne vrednosti,
- znana preobčutljivost za učinkovino ali za katero od pomožnih snovi,
- porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Pri ženskah morate skrbno oceniti tveganje za možgansko kap, rak dojk in pri ženskah z intaktno maternico tveganje za rak endometrija (glejte v nadaljevanju in poglavje 4.8), za vsako žensko glede na njene individualne dejavnike tveganja in z upoštevanjem pogostnosti in značilnosti obeh vrst raka in možganske kapi, kar zadeva njihov odziv na zdravljenje, obolevnost in umrljivost.

Zdravniški pregled in spremljanje bolnice

- Pred uvedbo ali ponovno uvedbo HNZ bolnici vzemite celotno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Opravite 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 priporočamo periodične preglede, njihova pogostnost in vrsta pa naj bosta individualno prilagojena bolnici. Žensko poučite, o katerih spremembah v dojkah mora poročati svojemu zdravniku ali medicinski sestri (glejte poglavje 'Rak dojk' spodaj). Preiskave, vključno z mamografijo, morajo biti opravljene 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 morate skrbno nadzorovati. Upoštevajte, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Livial ponovijo ali poslabšajo naslednje bolezni ali motnje, še posebej:
 - leiomiom (maternični fibroid) ali endometrioza,
 - tromboembolične bolezni v pretekli anamnezi ali dejavniki tveganja za tromboembolične bolezni (glejte spodaj),
 - dejavniki tveganja za nastanek od estrogena odvisnih tumorjev, npr. dedna nagnjenost k raku dojk po prvi družinski liniji,
 - hipertenzija,

- jetrne bolezni (npr. jetrni adenom),
- sladkorna bolezen z ali brez prizadetosti ožilja,
- holelitiaza,
- migrena ali (hud) glavobol,
- sistemski lupus eritematosus,
- hiperplazija endometrija v anamnezi (glejte spodaj),
- epilepsija,
- astma,
- otoskleroza.

Razlogi za takojšnjo ustavitev terapije:

Terapijo morate ukiniti v primeru, da odkrijete kontraindikacijo za uporabo tega zdravila, in tudi v primeru:

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

Rak endometrija

Podatki na osnovi randomiziranih kontroliranih študijah so nasprotujoči, ne glede na to pa študije, ki temeljijo na zapažanju 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 poglavje 4.8). V teh študijah se je tveganje povečevalo z naraščanjem dolžine jemanja zdravila. Tibolon veča debelino stene endometrija pri merjenju s transvaginalnim ultrazvokom.

- V prvih mesecih zdravljenja lahko pride do krvavitev kljub terapiji in do kapljičnih krvavitev (glejte poglavje 5.1). Ženskam svetujte, naj vam poročajo, če bo krvavitev kljub terapiji ali kapljična krvavitev še vedno prisotna po 6 mesecih zdravljenja, če se pojavi po 6 mesecih zdravljenja ali če ne preneha niti po ukinitvi terapije. Tako žensko morate poslati na ginekološki pregled in preiskave, med katere bo verjetno sodila tudi biopsija endometrija za izključitev maligne bolezni endometrija.
- Tveganje za hiperplazijo endometrija in karcinom endometrija je povečano, če ženska dlje časa jemlje le estrogene. Pri ženskah, ki niso imele histerektomije, z dodatkom progestogena izključno estrogenski HNZ za najmanj 12 dni na ciklus močno zmanjšamo to tveganje.

Rak dojk

• Dokazi glede raka dojk v povezavi s tibolonom niso konkluzivni. V študiji Milijon žensk (MWS) (Million Women Study, MWS), je bilo ugotovljeno znatno povečanje tveganja za nastanek raka dojk v povezavi z uporabo 2,5 mg odmerka. Tveganje je postalo opazno po nekaj letih jemanja in je naraščalo s trajanjem jemanja zdravila, na začetno vrednost pa se povrnilo po nekaj (največ petih) letih po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Ti rezultati pa niso bili potrjeni v študiji, v kateri je bila uporabljena Raziskovalna podatkovna baza splošnih zdravnikov (General Practitioners Research Database).

Venski tromboembolizmi

- Estrogenska ali estrogensko-progestogenska HNZ je združena z večjim relativnim tveganjem za pojav venskih tromboembolizmov (VTE), t.j. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. V eni randomizirani kontrolirani študiji in v epidemioloških študijah so ugotovili od 2 do 3-krat večje tveganje za uporabnice te terapije kot pri ženskah, ki je niso uporabljale. Ocenjujejo, da je pri ženskah, ki ne jemljejo te terapije, število primerov venskih tromboembolizmov, ki se bodo pojavili v 5-letnem obdobju, približno 3 na 1000 žensk v starosti od 50 do 59 let in 8 na 1000 žensk v starosti od 60 do 69 let. Ocenjujejo tudi, da bo pri zdravih ženskah, ki jemljejo HNZ 5 let, število dodatnih primerov z venskimi tromboembolizmi v 5-letnem obdobju med 2 in 6 (najboljša ocena =4) na 1000 žensk, starih od 50 do 59 let, ter med 5 in 15 (najboljša ocena =9) na 1000 žensk, starih od 60 do 69 let. V prvem letu HNZ je verjetnost za njihov pojav večja kot kasneje. Ni znano, ali je pri zdravlilu Livial to tveganje enako.
- Med splošno priznane dejavnike tveganja za pojav VTE sodijo tovrstna osebna ali družinska anamneza, huda debelost (indeks telesne mase $>30 \text{ kg/m}^2$) in sistemski lupus eritematosus (SLE), ni pa soglasja glede vloge varic pri nastanku venskih tromboembolizmov.

- Bolnice s ponavljajočimi se VTE ali znanimi trombofilnimi stanji v pretekli anamnezi imajo povečano tveganje za pojav VTE, HNZ pa lahko to tveganje še poveča. Raziskati morate vse morebitne tromboembolizme ali ponavljajoče spontane splave v osebni anamnezi ženske ali njihovo poudarjenost v družinski anamnezi, da izključite trombofilno predispozicijo. Dokler ni opravljeno temeljito ovrednotenje trombofilnih dejavnikov ali uvedena antikoagulantna terapija, morate jemanje HNZ pri teh bolnicah šteti za kontraindicirano. Pri ženskah, ki že jemljejo antikoagulantno terapijo, pa je potrebna skrbna ocena koristi in tveganj jemanja HNZ.
- Tveganje za pojav VTE je lahko začasno povečano pri daljši imobilizaciji, večji travmi ali večjem kirurškem posegu. Kot pri vseh bolnicah po kirurškem posegu morate biti izredno pozorni na profilaktične ukrepe za preprečevanje VTE po kirurškem posegu. Če bo neurgentnemu kirurškemu posegu verjetno sledila daljša imobilizacija, še posebej po kirurškem posegu v trebušni votlini ali po ortopedskem kirurškem posegu na spodnjih udih, po potrebi začasno ustavite HNZ štiri do šest tednov pred posegom, če je mogoče. Terapije ne smete ponovno uvesti, dokler ni bolnica spet popolnoma pokretna.
- Če se po uvedbi terapije pojavijo VTE, morate zdravilo ukiniti. Bolnicam naročite, naj nemudoma obiščejo svojega 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 študijah ni bilo nobenih dokazov za koristno delovanje kontinuirane kombinirane terapije s konjugiranimi estrogeni in medroksiprogesteron acetatom (MPA) na srce in ožilje. Dve veliki klinični študiji (WHI in HERS t.j. Srce in nadomestna terapija z estrogenom/progestinom - Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) sta pokazali možno povečanje tveganja za srčnožilno obolenost v prvem letu jemanja te terapije, brez splošnih koristi. Za druga zdravila za HNZ so na voljo le omejeni podatki iz randomiziranih kontroliranih študij, v katerih so raziskovali učinke na srčnožilno obolenost ali umrljivost, zato ni jasno, ali ti izsledki veljajo tudi za druga zdravila za HNZ.

Možganska kap

- Tibolon poveča tveganje za možgansko kap od prvega leta jemanja dalje (glejte poglavje 4.8). V osnovi je tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti in je v večji starosti učinek tibolona povečan.

Rak jajčnikov

- Dolgoročna (najmanj 5 do 10 letna) uporaba le estrogenskih zdravil za HNZ pri ženskah, ki jim je bila narejena histerektomija, je bila v nekaterih epidemioloških študijah povezana s povečanim tveganjem za rak jajčnikov. Ni jasno, ali dolgoročna uporaba kombinirane HNZ pomeni drugačno tveganje kot uporaba le estrogenskih zdravil.

Druge bolezni in motnje

- Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.
- Zdravilo Livial ni namenjeno uporabi kot kontracepcijsko sredstvo.
- Rezultat zdravljenja z zdravilom Livial je izrazito znižanje vrednosti HDL holesterola, odvisno od odmerka (po dveh letih od – 16,7% z odmerkom 1,25 mg do – 21,8% z odmerkom 2,5 mg). Vrednosti celokupnih trigliceridov in lipoprotein(a) so bile prav tako znižane. Znižanje vrednosti celokupnega holesterola in VLDL-C ni bilo odvisno od odmerka. Vrednosti LDL-C so ostale nespremenjene. Klinična implikacija teh rezultatov še ni znana.
- Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine v telesu, zato morate bolnice z motnjami delovanja srca ali ledvic skrbno opazovati.
- Ženske z obstoječo hipertrigliceridemijo morate 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 tiroglobulina (TBG) in skupne vrednosti T4, medtem ko ostanejo skupne vrednosti T3 nespremenjene. Zdravilo Livial tudi povzroči zmanjšanje koncentracije vezavnega globulina za spolne hormone (SHBG), medtem ko ostanejo vrednosti vezavnega globulina za kortikosteroide (CBG) in kortizol v krvi nespremenjene.

Ni dokončnih dokazov o izboljšanju kognitivnih funkcij. Študija WHI je dala nekaj dokazov o povečanem tveganju za verjetno demenco pri ženskah, ki začnejo jemati kontinuirano kombinirano terapijo s konjugiranimi estrogeni in MPA po starosti 65 let. Ni pa znano, ali ti izsledki veljajo tudi za mlajše ženske po menopavzi in za druga zdravila za HNZ.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker lahko zdravilo Livial poveča fibrinolično aktivnost krvi, bi lahko okrepi učinek antikoagulantov. Ta učinek so dokazali pri varfarinu. Pri sočasni uporabi zdravila Livial in antikoagulantov morate torej bolnico pazljivo spremljati, še posebej ob uvedbi ali ob ukinitvi sočasne terapije z zdravilom Livial.

In vitro študije so pokazale le minimalne interakcije tibolona z encimi citokroma P₄₅₀, torej je le malo verjetno, da bi zdravilo Livial klinično pomembno sodelovalo pri zavori encimov citokroma P₄₅₀ ali da bi druga zdravila, za katera je znano, da delujejo na encime citokroma P₄₅₀, vplivala na Livial.

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 lahko pričakujemo interakcije z drugimi zdravili, ki so substrati za encim CYP3A4, vendar je klinični pomen te interakcije odvisen od farmakoloških in farmakokinetičnih lastnosti zadevnega substrata.

4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo Livial je kontraindicirano v času nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Če bolnica med jemanjem zdravila Livial zanosi, morate to terapijo takoj ukiniti. Za Livial ni kliničnih podatkov o nosečnostih, izpostavljenih temu zdravilu. Študije pri živalih so pokazale reprodukcijsko toksičnost zdravila (glejte poglavje 5.3), potencialno tveganje za človeka pa ni znano.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi imelo zdravilo Livial kakršenkoli vpliv na budnost in zbranost bolnic. Zdravilo Livial nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju so opisani neželeni učinki, ki so jih zabeležili v 21 s placebom kontroliranih študijah (vključno študija LIFT), v katerih je 4079 žensk prejelo terapevtske odmerke tibolona (1,25 ali 2,5 mg), 3476 žensk pa je prejelo placebo. Trajanje zdravljenja v teh študijah je bila od 2 meseca do 4,5 let. Preglednica 1 kaže neželene učinke, ki so se med zdravljenjem s tibolonom pojavljali statistično značilno pogosteje kot pri placebo.

Preglednica 1	Neželeni učinki zdravila Livial	
Organski sistem	Pogosti > 1 %, < 10 %	Občasni > 0,1 %, < 1 %
Bolezni prebavil	bolečine v spodnjem delu trebuha	
Bolezni kože in podkožja	nenormalna rast dlak	akne
Motnje reprodukcije in dojk	vaginalni izcedek debelenje stene endometrija pomenopavzalna hemoragija napetost dojk genitalni pruritus pri ženskah vaginalna kandidiaza vaginalna hemoragija bolečine v medenici	občutek nelagodja v dojkah glivična okužba vaginalna mikoza boleče prsne bradavice

	cervikalna displazija genitalni izcedek vulvovaginitis
Preiskave	povečanje telesne mase nenormalen bris cerviksa*

* v večini primerov gre za benigne spremembe. Patologija cerviksa (cervikalni karcinom) se pri ženskah, ki so jemale tibolon v primerjavi s placebom ni pojavila v višjem odstotku.

Po prihodu zdravila na tržišče so opazili navedene neželene učinke, pa tudi nekatere druge neželene učinke, npr. omotico, izpuščaj, pruritus, seboroične dermatoze, glavobol, migreno, motnje vida (vključno z zamegljenim vidom), težave s strani prebavil, depresijo, edem, učinke na mišičnoskeletni sistem, npr. artralgijsko ali mialgijsko ter spremembe parametrov delovanja jeter. V kliničnih preskušanjih pa se slednji učinki niso pojavljali statistično značilno pogosteje med zdravljenjem s tibolonom kot pri placebo.

Rak dojk

V študiji MWS so poročali, da je bila za razliko od žensk, ki niso nikoli jemale teh zdravil, uporaba različnih vrst kombinirane estrogensko-progestogenske HNZ povezana z večjim tveganjem za rak dojk (RT = 2,00, 95 % IZ: 1,88 - 2,12) v primerjavi z uporabo samih estrogenov (RT = 1,30, 95 % IZ: 1,21 - 1,40) ali z uporabo 2,5 mg tibolona (RT=1,45; 95 % IZ 1,25-1,68).

V študiji MWS so ocenjevali, da bi lahko glede na znano povprečno incidenco raka dojk v razvitih državah:

- pri ženskah, ki ne jemljejo HNZ ali tibolona, pričakovali, da bodo pri približno 32 na 1000 žensk postavili diagnozo raka dojk v starosti med 50 in 64 let,
- pri 1000 sedanjih ali nedavnih uporabnicah HNZ bilo število *dodatnih* primerov v ustreznem obdobju naslednje:
 - za uporabnice *le estrogenske* nadomestne terapije: med 0 in 3 (najboljša ocena = 1,5) za 5-letno uporabo, med 3 in 7 (najboljša ocena = 5) za 10-letno uporabo;
 - za uporabnice kombinirane *estrogensko-progestogenske* HNZ pa: med 5 in 7 (najboljša ocena = 6) za 5-letno uporabo, med 18 in 20 (najboljša ocena = 19) za 10-letno uporabo.

Pri ženskah, ki so jemale tibolon, je bilo število dodatnih primerov raka dojk primerljivo s številom za ženske, ki so jemale same estrogene.

Rak endometrija

Pri randomizirani s placebom kontrolirani študiji, ki je posnemala klinično prakso, saj je vključevala ženske, ki jim na začetku niso preverjali endometrijskih nepravilnosti, so poročali o ugotovljenem najvišjem tveganju za rak endometrija (LIFT študija, povprečna starost 68 let). V tej študiji ni bilo po 2,9 letih ugotovljenega 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 dodatnih primerov diagnosticiranega raka endometrija na vsakih 1000 žensk, ki so eno leto jemale tibolon v tej študiji (glejte poglavje 4.4).

Možganska kap

- V 2,9 letni randomizirani kontrolirani študiji so ocenili, da se pri ženskah (srednja starost 68 let), ki so jemale 1,25 mg tibolona (28/2249), tveganje za možgansko kap poveča za 2,2-krat v primerjavi s placebom (13/2257). Večina (80%) možganskih kapi je bila ishemična.
- Osnovno tveganje za možgansko kap je močno odvisno od starosti. Ocenjeno je, da znaša osnovna incidenca kapi v 5 letnem časovnem obdobju 3 primeri na 1.000 žensk starosti 50-59 let in 11 primerov na 1.000 žensk starosti 60-69 let.

V povezavi z estrogensko-progestogensko terapijo so poročali tudi o drugih neželenih učinkih:

- od estrogena odvisne neoplazme, benigne in maligne, npr. karcinom endometrija,
- venski tromboembolizmi, npr. globoka venska tromboza v nogah ali v medenični regiji ter pljučna embolija, so pogostejši pri uporabnicah HNZ kot pri ženskah, ki te terapije ne uporabljajo. Za dodatne informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4,
- miokardni infarkt,
- bolezni žolčnika,
- bolezni kože in podkožja: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, žilna purpura,
- verjetna demenca (glejte poglavje 4.4).

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 ali kapsul naenkrat. V primeru akutnega prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo slabost, bruhanje in vaginalne krvavitve pri ženskah. Ni znanih specifičnih antidotov. Po potrebi lahko predpišete simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil – Ostali estrogeni, Oznaka ATC: G03CX 01

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.

Livial je nadomestna terapija za zmanjšanje proizvodnje estrogena pri ženskah po menopavzi in lajša simptome menopavze. Livial preprečuje upadanje kostne mase po menopavzi ali po ovariektomiji.

Podatki iz kliničnih preskušanj zdravila Livial:

- 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 tibolon, so poročali o hiperplaziji endometrija in raku endometrija (glejte poglavje 4.4 in 4.8).
 - Pri ženskah, ki so jemale 2,5 mg tibolon so po 12 mesecih jemanja poročali o amenoreji pri 88% žensk. Krvavitve in/ali kapljične krvavitve so se v prvih treh mesecih zdravljenja pojavljale pri 32,6 % žensk in 11,9 % žensk po 11-12 mesecih zdravljenja.
- Preventiva osteoporoze
 - Pomanjkanje estrogena v menopavzi je povezano z naraščajočo premeno kosti 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, ki je potekala v dveh študijah vrednotenja varnosti in učinkovitosti tibolona v preventivi osteoporoze pri ženskah v postmenopavzi, je zdravljenje s tibolonom vplivalo na zmanjšanje števila žensk (povprečna starost 68 let) z novimi vretenčnimi zlomi v primerjavi s placebom tekom 3-letnega zdravljenja (ITT: razmerje med tibolonom in placebom 0,57; 95 % IZ [0,42, 0,78]).
 - V prvi študiji je bilo po 2 letih terapije z zdravilom Livial (2,5 mg) 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.

- Livial (2,5 mg) je vplival tudi na MKG kolka. V prvi 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 ves 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 ni bila povečana pri ženskah, ki so bile zdravljene z zdravilom Livial, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se tibolon hitro in obsežno absorbira. Zaradi hitre presnove so plazemske koncentracije tibolona zelo nizke in tudi plazemske koncentracije $\Delta 4$ -izomera tibolona so zelo nizke, 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 2 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 _{maks} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C _{povprečni}	--	--	--	1,88	--	--	--	--
T _{maks} (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 tibolona poteka predvsem v obliki konjugiranih (večinoma sulfatiranih) presnovkov. Delno se prejeta substanca izloča tudi s sečem, večinoma pa z blatom.

Uživanje hrane nima bistvenega vpliva na obseg absorpcije zdravila.

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 zmanjševal plodnost 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), pa klinični pomen tega izsledka ni jasen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Krompirjev škrob, magnezijev stearat, askorbilpalmitat in laktoza.

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 obarvane aluminijaste folije s toplotno skrčljivo prevleko na strani, ki je v stiku s tabletami.

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 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Navedba smiselno ni potrebna.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

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

5363-I-1461/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

09.09.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06.10.2010