

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Livial, 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2,5 mg tibolonu (*Tibololum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

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

4. SZCZEGÓLNE 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 produktu leczniczego Livial powinna zostać podjęta indywidualnie dla każdej kobiety, biorąc pod uwagę ogólne ryzyko. U pacjentek w wieku powyżej 60 lat, należy szczególnie rozważyć ryzyko wystąpienia udaru mózgu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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 czas (patrz także punkt 4.4).

Podczas leczenia produktem leczniczym Livial nie należy podawać osobno progestagenu.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Livial

U kobiet w okresie fizjologicznej menopauzy należy rozpocząć leczenie produktem leczniczym Livial po upływie co najmniej 12 miesięcy od ostatniego krwawienia miesięczkowego. W przypadku menopauzy wywołanej chirurgicznie leczenie produktem leczniczym Livial można rozpocząć natychmiast.

W celu wykluczenia zmian nowotworowych, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Livial należy zdiagnozować każde nieregularne lub nieplanowe krwawienie z pochwy, zarówno u pacjentek stosujących, jak i niestosujących Hormonalnej Terapii Zastępczej HTZ (patrz punkt 4.3).

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

Przy przejściu z sekwencyjnej HTZ leczenie produktem leczniczym Livial należy rozpocząć w dniu następującym po zakończeniu przyjmowania poprzedniego produktu. W przypadku przejścia z ciągłej złożonej HTZ leczenie można rozpocząć w dowolnym czasie.

Postępowanie w przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego

Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, chyba że opóźnienie przekracza 12 godzin. W takim przypadku nie należy przyjmować pominiętej tabletki, 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 wymienioną w punkcie 6.1
- Ciąża i karmienie piersią
- Występowanie obecnie lub w przeszłości raka piersi bądź jego podejrzenie – badanie z grupą kontrolną placebo wykazało, że produkt leczniczy Livial powoduje wzrost ryzyka nawrotu raka piersi
- Występowanie obecnie złośliwych nowotworów estrogenozależnych lub ich podejrzenie (np. raka endometrium)
- Krwawienia z dróg rodnych o nieznannej etiologii
- Nieleczona hiperplazja endometrium
- Występująca wcześniej lub obecnie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Stwierdzone zaburzenia krzepliwości krwi (np. niedobór białka C, niedobór białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4)
- Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny) stwierdzone w wywiadzie
- Ciężka choroba wątroby lub choroba wątroby w przeszłości do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych
- Porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów menopauzy produkt leczniczy Livial powinien być stosowany wyłącznie w przypadku gdy wpływają one ujemnie na jakość życia. Co najmniej raz w roku należy dokonać oceny ryzyka i korzyści jego stosowania. Leczenie produktem leczniczym Livial można kontynuować tylko tak długo, jak długo korzyści przeważają nad ryzykiem.

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

Dane dotyczące zagrożeń związanych ze stosowaniem HTZ lub tibołonu w leczeniu kobiet, u których wystąpiła przedwczesna menopauza, są ograniczone, jednakże ze względu na małe ryzyko bezwzględne występujące u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentek może być korzystniejszy niż u kobiet starszych.

Badanie lekarskie i (lub) wizyty kontrolne

- Przed rozpoczęciem lub przywróceniem HTZ lub tibolonu powinien zostać zebrany dokładny wywiad dotyczący również chorób w rodzinie. Badanie przedmiotowe (uwzględniające miednicę i piersi) powinno opierać się na wskazówkach z wywiadu, jak również na przeciwwskazaniach i środkach ostrożności. Podczas trwania leczenia zalecane są wizyty kontrolne o częstotliwości i charakterze właściwym dla każdej pacjentki. Kobiety powinny zostać poinformowane, jakie zmiany w obrębie piersi należy zgłosić lekarzowi lub pielęgniarce (patrz punkt „Rak piersi” poniżej). Badania, w tym odpowiednie badania obrazowe np. mammografia, należy wykonywać zgodnie z obecnie obowiązującymi praktykami dotyczącymi badań przesiewowych dostosowanymi do wymogów klinicznych poszczególnych pacjentek.

Stany wymagające nadzoru

- W przypadku występowania poniższych schorzeń, ich wystąpienia w przeszłości i (lub) nasilenia podczas ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego pacjentka powinna zostać poddana ścisłemu nadzorowi. Należy wziąć pod uwagę, iż schorzenia te mogą nawrócić lub ulec nasileniu podczas leczenia produktem leczniczym Livial, a w szczególności:
 - mięśniak gładkokomórkowy (mięśniaki gładkokomórkowe macicy) lub endometrioza
 - czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej)
 - czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia
 - nadciśnienie tętnicze
 - choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
 - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez zmian naczyniowych
 - kamica żółciowa
 - migrena lub bóle głowy (silne)
 - toczeń rumieniowaty układowy
 - hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej)
 - padaczka
 - astma
 - otoskleroza

Wskazania do bezzwłocznego zaprzestania terapii:

Leczenie powinno zostać przerwane w przypadku stwierdzenia przeciwwskazania oraz w przypadku wystąpienia:

- żółtaczki lub zaburzeń czynności wątroby
- istotnego wzrostu ciśnienia krwi
- wystąpienia *de novo* bólu głowy o charakterze migrenowym

Hiperplazja i rak endometrium

- Dane dostępne z randomizowanych, kontrolowanych badań są sprzeczne, jakkolwiek badania obserwacyjne zgodnie wykazały zwiększone ryzyko występowania raka endometrium u kobiet, którym przepisywano produkt leczniczy Livial w normalnej praktyce klinicznej (patrz również punkt 4.8). W badaniach tych ryzyko wzrastało wraz z czasem stosowania. Na podstawie badań ultrasonograficznych dopochwowych ustalono, że tibolon zwiększa grubość endometrium.
- Podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia i plamienia (patrz punkt 5.1). Należy poinformować pacjentkę o konieczności zgłoszenia każdego krwawienia oraz 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, w tym biopsji endometrium, w celu wykluczenia złośliwego procesu rozrostowego endometrium.

Rak piersi

- Dowody dotyczące ryzyka raka piersi w skojarzeniu z tibolonem nie są ostateczne. Badanie Million Women Study (ang. MWS) wykazało znaczne zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących tibolon w dawce 2,5 mg. Ryzyko to staje się widoczne po kilku latach stosowania i zwiększa się z czasem stosowania HTZ, jednakże wraca do poziomu początkowego w ciągu kilku (maksimum pięciu) lat po zaprzestaniu leczenia, patrz punkt 4.8. Wyników tych nie potwierdzono w badaniu z zastosowaniem General Practice Research Database (ang. GPRD).

Rak jajnika

- Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi. Długotrwałe stosowanie (przez co najmniej 5–10 lat) HTZ opartej wyłącznie na estrogenach wiązano z nieznacznym wzrostem ryzyka rozwoju raka jajnika (patrz punkt 4.8). Wyniki niektórych badań, w tym badania Women's Health Initiative (ang. WHI), sugerują, że długotrwałe stosowanie złożonych HTZ może powodować podobne lub nieco mniejsze ryzyko (patrz punkt 4.8). W badaniu Million Women Study wykazano, że w czasie stosowania tibolonu względne ryzyko raka jajnika było zbliżone do ryzyka związanego ze stosowaniem innych rodzajów HTZ.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

- Estrogenowa lub estrogenowo-progestagenowa HTZ wiązana jest z 1,3–3-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie powyższych epizodów jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż w okresie późniejszym (patrz punkt 4.8). W badaniu epidemiologicznym, w którym wykorzystano brytyjską bazę danych, ryzyko wystąpienia ŻChZZ w związku ze stosowaniem tibolonu było mniejsze niż w przypadku stosowania tradycyjnych HTZ, jednakże tylko niewielki odsetek kobiet stosowało wówczas tibolon, w związku z czym nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka w porównaniu z niestosowaniem tibolonu.
- U osób ze stwierdzonym zaburzeniem krzepliwości krwi występuje zwiększone ryzyko wystąpienia ŻChZZ, które może ulec dalszemu zwiększeniu podczas stosowania HTZ lub tibolonu. W związku z tym u tych osób HTZ jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).
- Ogólnie uznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują stosowanie estrogenów, starszy wiek, poważny zabieg chirurgiczny, przedłużające się unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała WMC powyżej 30 kg/m²), okres ciąży i (lub) poporodowy, tocień rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus - SLE) i nowotwory. Nie ma jednoznacznego stanowiska odnośnie możliwej roli zylaków w ŻChZZ. Podobnie jak u wszystkich osób po zabiegu chirurgicznym należy rozważyć podjęcie odpowiedniej pooperacyjnej profilaktyki ŻChZZ. Jeśli planowy zabieg wiąże się z dłuższym następczym unieruchomieniem pacjentki, zaleca się czasowe odstawienie tibolonu lub HTZ w okresie 4–6 tygodni przed operacją. Leczenia nie należy wznawiać aż do czasu odzyskania przez pacjentkę pełnej sprawności ruchowej.
- U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, których krewni pierwszego stopnia przebyli zakrzepicę w młodym wieku, można przeprowadzić badania przesiewowe po starannym rozważeniu ich ograniczeń (w badaniach tych można wykryć jedynie niewielki odsetek wad związanych

z krzepliwością krwi). Jeśli stwierdzi się taką wadę, a u członków rodziny występowała zakrzepica, bądź jest to ciężka wada (np. występuje niedobór antytrombiny, niedobór białka S lub niedobór białka C albo wada złożona), stosowanie HTZ lub tibolonu jest przeciwwskazane.

- W przypadku kobiet już stosujących leczenie przeciwzakrzepowe należy starannie rozważyć bilans korzyści i ryzyka stosowania HTZ lub tibolonu.
- Jeżeli ŻChZZ wystąpi po wdrożeniu terapii, produkt leczniczy powinien być odstawiony. Pacjentki powinny zostać poinformowane, aby niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia potencjalnych objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesnego obrzęku kończyny dolnej, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

Choroba niedokrwienna serca

- Nie istnieją dowody wynikające z kontrolowanych randomizowanych badań na zapobieganie zawałom mięśnia sercowego u kobiet ze stwierdzoną oraz niestwierdzoną chorobą niedokrwienną serca z zastosowaniem złożonej estrogenowo-progestagenowej lub wyłącznie estrogenowej HTZ. W badaniu epidemiologicznym z wykorzystaniem bazy GPRD nie znaleziono danych wskazujących na zapobieganie zawałom mięśnia sercowego u kobiet po menopauzie stosujących tibolon.

Udar niedokrwienny

- Tibolon zwiększa ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego od pierwszego roku stosowania (patrz punkt 4.8). Ryzyko wyjściowe w dużej mierze zależy od wieku, w związku z czym wpływ tibolonu jest większy u starszych pacjentek.

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 leczniczy Livial nie jest przeznaczony do stosowania jako środek antykoncepcyjny.
- Leczenie produktem leczniczym 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 triglicerydów i lipoprotein(y) są również zmniejszone. Zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu i frakcji VLDL-cholesterolu nie zależą od dawki. Stężenie frakcji LDL-cholesterolu pozostają niezmiennione. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest jeszcze znane.
- Estrogeny mogą powodować zatrzymywanie płynów w organizmie, tak więc pacjentki z niewydolnością serca lub nerek powinny pozostawać pod ścisłą kontrolą.
- Kobiety z istniejącą wcześniej hipertriglicydemią powinny być dokładnie monitorowane podczas suplementacji estrogenowej lub HTZ, jako iż u osób leczonych estrogenami w tych okolicznościach zaobserwowano rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia triglicerydów w osoczu, prowadzące do zapalenia trzustki.
- Leczenie produktem leczniczym Livial powoduje nieznaczne zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG) i stężenia całkowitego T4. Stężenia całkowitego T3 pozostają niezmiennione. Livial zmniejsza stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), podczas gdy stężenie globuliny wiążącej kortykoidy (CBG) i stężenie kortyzolu w krążeniu nie zmieniają się.
- Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Niektóre dane wskazują na zwiększone ryzyko demencji u kobiet rozpoczynających ciągłą złożoną lub wyłącznie estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ produkt leczniczy Livial może zwiększać fibrynolizę, może on nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych. Działanie to zostało wykazane w przypadku warfaryny. Należy zatem zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania produktu leczniczego Livial i leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza w przypadku rozpoczęcia i zakończenia równoczesnego leczenia produktem leczniczym Livial. W koniecznych przypadkach należy dostosować dawkę warfaryny.

Dane na temat interakcji farmakokinetycznych z tibolonem są ograniczone. W badaniu *in vivo* wykazano, iż jednoczesne leczenie tibolonem wpływa w umiarkowanym stopniu na farmakokinetykę substratu cytochromu P-450 3A4 – midazolamu. Na tej podstawie można oczekiwać interakcji z innymi substratami CYP3A4.

Związki powodujące indukcję CYP3A4, takie jak barbiturany, karbamazepina, pochodne hydantoiny i ryfampicyna, mogą nasilać metabolizm tibolonu i wpływać na jego działanie.

Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum Perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów z udziałem CYP3A4. Z klinicznego punktu widzenia zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do zmniejszenia działania oraz zmiany schematu krwawień miesięczkowych.

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono, aby Livial miał jakikolwiek wpływ na czujność i koncentrację.

4.8 Działania niepożądane

W punkcie tym opisane są działania niepożądane odnotowane w 21 kontrolowanych badaniach z zastosowaniem placebo (włączając badanie LIFT), w których 4079 kobiet otrzymywało dawki terapeutyczne (1,25 mg lub 2,5 mg) produktu leczniczego Livial, a 3476 kobiet otrzymywało placebo. Czas trwania leczenia w tych badaniach wynosił od 2 miesięcy do 4,5 lat. W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły istotnie statystycznie częściej podczas leczenia produktem leczniczym Livial niż podczas podawania placebo.

Tabela 1. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Livial

| Klasyfikacja układów i narządów | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/ 1000 do <1/100) |
|--|---|---|
| Zaburzenia żołądka i jelit | Ból podbrzusza | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Nietypowe nadmierne owłosienie | Trądzik |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Uplawy Zgrubienie warstw endometrium Krwotok pomenopauzalny | Dyskomfort piersi Zakażenia grzybicze Grzybica pochwy |

| | | |
|-----------------------|--|------------------------|
| | Tkliwość piersi Świąd narządów płciowych Kandydoza pochwy Krwotok z pochwy Ból w obrębie miednicy Dysplazja szyjki macicy Wydzielina z narządu rodnego Zapalenie sromu i pochwy | Ból brodawek sutkowych |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie masy ciała Nieprawidłowy wymaz szyjki macicy* | |

* Większość dotyczyła zmian łagodnych. Patologia szyjki macicy (rak szyjki macicy) nie była zwiększona podczas leczenia produktem leczniczym Livial w porównaniu z placebo.

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

Ryzyko rozwoju raka piersi

- U kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową dłużej niż 5 lat odnotowuje się nawet 2-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju raka piersi.
- U kobiet stosujących terapię z użyciem wyłącznie estrogenów i tibolonu wzrost ryzyka jest znacznie mniejszy niż u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową.
- Poziom ryzyka zależy od długości czasu stosowania terapii (patrz punkt 4.4).
- Poniżej przedstawione są wyniki największego badania epidemiologicznego (MWS).

Tabela 2. Badanie Million Women Study – oszacowane dodatkowe ryzyko rozwoju raka piersi po 5 latach stosowania terapii

| Przedział wiekowy (w latach) | Dodatkowe przypadki na 1000 osób niestosujących wcześniej HTZ w ciągu 5 lat*2 | Współczynnik ryzyka oraz 95% CI# | Dodatkowe przypadki na 1000 osób stosujących HTZ w ciągu 5 lat (95% CI) |
|---|---|----------------------------------|---|
| Wyłącznie estrogenowa HTZ | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,2 | 1-2 (0-3) |
| Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,7 | 6 (5-7) |
| Tibolon | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,3 | 3 (0-6) |
| # Ogólny współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest wartością stałą i zwiększa się wraz z czasem stosowania terapii. | | | |

Ryzyko rozwoju raka endometrium

Ryzyko rozwoju raka endometrium wynosi 5 przypadków na 1000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ ani tibolonu.

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie z udziałem kobiet, u których nie wykonano badań przesiewowych w kierunku nieprawidłowości endometrium w punkcie wyjścia, a zatem odzwierciedlało praktykę kliniczną, wykazało największe ryzyko rozwoju raka endometrium (badanie LIFT, średnia wieku 68 lat). W badaniu tym po 2,9 roku w grupie placebo (n=1773) nie stwierdzono ani jednego przypadku raka endometrium w porównaniu do 4 przypadków raka endometrium w grupie przyjmującej produkt leczniczy Livial (n=1746). Odpowiada to rozpoznaniu 0,8 dodatkowego

przypadku raka endometrium na każde 1000 kobiet przyjmujących produkt leczniczy Livial przez 1 rok w ramach tego badania (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego

- Względne ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego nie zależy od wieku ani długości czasu stosowania terapii, jednakże ponieważ ryzyko wyjściowe jest ściśle zależne od wieku, ogólne ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego u kobiet stosujących HTZ lub tibolon zwiększa się wraz z wiekiem, patrz punkt 4.4.
- W randomizowanym, kontrolowanym badaniu trwającym 2 lata i 9 miesięcy oszacowano, że ryzyko wystąpienia udaru u kobiet (średnia wieku 68 lat), które stosowały produkt leczniczy Livial w dawce 1,25 mg (28/2249) było 2,2-krotnie większe niż w grupie placebo (13/2257). W większości przypadków (80%) był to udar niedokrwienny.
- Wyjściowe ryzyko wystąpienia udaru ściśle zależy od wieku. W związku z tym wyjściową częstość występowania udaru po 5 latach szacuje się na 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 produkt leczniczy Livial przez 5 lat liczba dodatkowych przypadków może wynieść 4 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i 13 dodatkowych przypadków na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat.

Inne działania niepożądane obserwowane w związku z terapią estrogenową i estrogenowo-progestagenową:

- Długotrwałe stosowanie wyłącznie estrogenowej i estrogenowo-progestagenowej HTZ wiązano z nieznacznym zwiększeniem ryzyka rozwoju raka jajnika. W badaniu Million Women Study wykazano 1 dodatkowy przypadek choroby na 2500 kobiet stosujących terapię. W badaniu tym stwierdzono, że względne ryzyko rozwoju raka jajnika przy stosowaniu tibolonu jest zbliżone do ryzyka występującego podczas stosowania innych rodzajów HTZ.
- HTZ wiąże się z 1,3–3-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tzn. zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej. Wystąpienie powyższych epizodów jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

Tabela 3. Badania WHI – dodatkowe ryzyko rozwoju ŻChZZ po 5 latach stosowania terapii

| Przedział wiekowy (w latach) | Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat | Współczynnik ryzyka oraz 95% CI | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ |
|---|---|---------------------------------|--|
| Doustna terapia estrogenowa*4 | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| Doustna terapia estrogenowo-progestagenowa | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13) |

4 * Badanie z udziałem kobiet po usunięciu macicy.

- Ryzyko choroby niedokrwiennej serca jest nieznacznie większe u kobiet stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4). Nie istnieją dane wskazujące na to, że ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego podczas stosowania tibolonu różni się od ryzyka związanego ze stosowaniem innych rodzajów HTZ.
- Choroby pęcherzyka żółciowego

- Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, płamica naczyńniowa
- Możliwa demencja u kobiet w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

U zwierząt ostro 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 leczniczego Livial. Dwa z tych metabolitów (3 α -OH-tibolon i 3 β -OH-tibolon) wykazują działanie estrogenne, natomiast trzeci metabolit (izomer Δ 4 tibolonu) posiada właściwości progestagenne i androgenne.

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

Informacje z badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego 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 produktem leczniczym Livial (patrz punkty 4.4 i 4.8).
 - Brak krwawienia miesięczkowego jest obserwowany u 88% kobiet po 12 miesiącach terapii produktem leczniczym 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 zmniejszeniem 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 nieleczonych.

- W badaniu LIFT wykazano, że u kobiet (średnia wieku 68 lat) stosujących produkt leczniczy Livial zmniejszyła się ilość nowych złamań kręgow w porównaniu do grupy placebo w ciągu 3 lat leczenia. (ITT: iloraz szans produktu leczniczego Livial do placebo 0,57; 95% CI [0,42, 0,78]).
- Po 2 latach leczenia produktem leczniczym Livial (w dawce 2,5 mg) zwiększenie gęstości tkanki kostnej (ang. bone mineral density, BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wyniosło 2,6±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 leczniczy Livial (w dawce 2,5 mg) miał także wpływ na BMD biodra. W jednym badaniu, wzrost BMD po 2 latach wyniósł 0,7±3,9% w przypadku szyjki kości udowej i 1,7±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 wyniosło 1,3±5,1%, a w biodrze wyniosło 2,9±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 leczniczym 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 4. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego 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)

Wydalenie 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

Produkt leczniczy Livial 2,5 mg w postaci tabletek zawiera skrobię ziemniaczaną, magnezu stearynian, palmitynian askorbylu i laktozę.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 grudnia 1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 listopada 2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2013 -12- 23