

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛивиаЛ 2,5 mg таблетки

Livial 2.5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg тиболон (tibolone).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа приблизително 86,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък с помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Бели, кръгли и плоски таблетки, със скосени ръбове и диаметър 6 mm, с надпис „МК“ върху „2“ от едната страна и „Organon®“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоми на естрогенен дефицит при жени в менопауза, повече от една година след настъпване на менопаузата.
- Превенция на остеопороза при жени в менопауза, с висок риск от фрактури, при които са налице непоносимост или противопоказания за прилагане на други лекарствени продукти, показани за профилактика на остеопороза.

При всички жени решението да се предпише ЛивиаЛ трябва да е базирано на оценка на цялостния риск за индивидуалния пациент и, особено при жени над 60 години, трябва да се обмисли риска от инсулт (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата е една таблетка дневно. Не е необходима корекция на дозата за възрастни пациентки. Таблетките трябва да се приемат с малко вода или друга течност, за предпочитане по едно и също време на деня.

За започване и продължаване на терапията на постменопаузалните симптоми би трябвало да се използва най-ниската ефективна доза за най-кратък период (вж. точка 4.4).

При лечение с ЛивиаЛ не трябва да се прилага допълнително прогестоген.

Начало на лечението с ЛивиаЛ

Пациентките, при които менопаузата настъпва по естествен път, трябва да започнат терапията на ЛивиаЛ поне 12 месеца след последното им менструално кръвотечение. При менопауза настъпила вследствие на хирургична интервенция, терапията с ЛивиаЛ може да започне веднага.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20001980
Разрешение №	BG-CH-CP 55756
Одобрение №	18.08.2021



Всяко нередовно/непредвидено вагинално кръвотечение, независимо дали по време на хормонозаместителна терапия (ХЗТ) или не, трябва да се изследва, за да се изключи злокачествено заболяване преди започването на Ливиал (вж. точка 4.3).

Преминаване от прием на секвентен комбиниран продукт за хормонозаместителна терапия (ХЗТ) или комбиниран продукт с постоянен състав

Пациентките, които преминават от секвентен продукт за ХЗТ трябва да започнат терапията с Ливиал в първия ден след приключване на предишната терапия. При преминаване от комбиниран продукт с постоянен състав за ХЗТ, лечението с Ливиал може да започне по всяко време.

Пропуснатата таблетка

Пропуснатата таблетка трябва да се приеме веднага, след като се установи пропускането ѝ, освен ако не са минали повече от 12 часа. Ако са минали повече от 12 часа, пропуснатата таблетка не се взема, а следващата се взема по обичайното време. Пропускането на таблетка може да увеличи вероятността от пробивно кървене или зацапване.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Бременност и кърмене
- Анамнеза за рак на гърдата, суспектен или установен рак на гърдата – в плацебо контролирано клинично изпитване Ливиал е повишил риска от рецидив на рак на гърдата.
- Установени или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. тумор на ендометриума)
- Неизяснено влагалищно кръвотечение
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Анамнеза за идиопатична венозна тромбоемболия или настояща венозна тромбоемболия (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия)
- Установена тромбофилия (напр. дефицит на протеин С, на протеин S или на антитромбин, вж. точка 4.4)
- Всяка анамнеза за артериално тромбоемболично заболяване (напр. стенокардия, миокарден инфаркт, инсулт или преходна исхемична атака)
- Остро чернодробно заболяване или анамнеза за такова, при което показателите на чернодробната функция не са се възстановили до нормалните стойности
- Порфирия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на постменопаузалните симптоми с Ливиал трябва да бъде започнато само ако тези симптоми влошават качеството на живот. Във всички случаи, поне веднъж годишно трябва да се оценят внимателно възможните рискове спрямо очакваните ползи от лечението и лечението с Ливиал трябва да бъде продължено, само ако ползите са повече от рисковете.

Рисковете от инсулт, от рак на гърдата и, при жени със запазена матка, рискът от карцином на ендометриума (виж по-долу и точка 4.8) трябва да бъдат внимателно преценени за всяка жена, според нейните индивидуални рискови фактори и като се вземат предвид честотата и особеностите както на карциномите, така и на инсулта, по отношение на техния отговор на лечение, заболяемост и смъртност.

Данните за рисковете, свързани с ХЗТ или тиболон, при лечение на преждевременна менопауза са ограничени. Въпреки това, поради ниското ниво на абсолютния риск при по-млади жени, се



възможно отношението полза-риск при тези жени да е по-благоприятно отколкото при по-възрастни жени.

Медицински преглед/проследяване на състоянието

Преди започване или повторно прилагане на ХЗТ или тиболон трябва да се снесе пълна медицинска и фамилна анамнеза на пациентката. Анамнезата, заедно с противопоказанията и предупрежденията за употреба, трябва да бъдат отправна точка за медицинските прегледи (вкл. на таза и гърдите на пациентката). По време на лечението се препоръчват периодични профилактични прегледи, чието естество и честота са адаптирани за конкретната жена. Пациентките трябва да бъдат инструктирани за какви промени в гърдите трябва да съобщят на лекаря или медицинската сестра (виж "Рак на гърдата" по-долу). Изследвания, включително подходяща образна диагностика, напр. мамография, трябва да бъдат направени съгласно общоприетите в момента скринингови практики, модифицирани спрямо клиничните нужди на пациентката.

Състояния, изискващи наблюдение

При наличие или анамнеза за посочените по-долу състояния, или ако по време на минала бременност или минала терапия с хормони е наблюдавано влошаване в протичането им, пациентката трябва да бъде под постоянно наблюдение. Необходимо е да се има предвид, че посочените по-долу състояния могат да се появят отново или да се влошат в резултат на лечението с Ливиял, и по-специално:

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
- Рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вижте по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за рак на гърдата
- Хипертония
- Чернодробни нарушения (напр. чернодробен аденом)
- Захарен диабет със или без съдови усложнения
- Холелитиаза
- Мигрена или (тежко) главоболие
- Системен лупус еритематодес
- Анамнеза за ендометриална хиперплазия (вижте по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза

Причини за незабавно прекратяване на терапията:

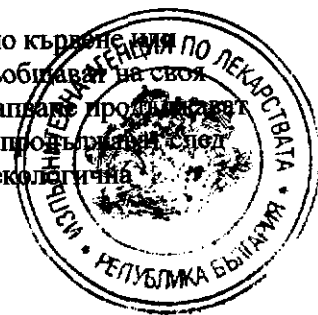
Лечението трябва да бъде прекратено веднага, ако се установят противопоказания, както и в следните случаи:

- Жълтеница или влошаване на функциите на черния дроб
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Новопоявило се мигреноподобно главоболие

Ендометриална хиперплазия и карцином на ендометриума

Въпреки че наличните данни от рандомизирани контролирани клинични изпитвания са противоречиви, обсервационните проучвания показват, че жени, на които е предписан Ливиял в обичайната клинична практика, са с повишен риск от поставяне на диагноза рак на ендометриума (вж. точка 4.8). При тези проучвания рискът се е повишил с увеличаване на продължителността на употреба. Тиболон увеличава дебелината на ендометриума, измерена с трансвагинален ултразвук.

През първите няколко месеца от лечението може да се наблюдава пробивно кървене или зацапване (виж точка 5.1). Пациентките трябва да бъдат посъветвани да съобщават на своя лекар, ако 6 месеца след началото на терапията пробивно кървене или зацапване продължават да се наблюдават, ако такива се появят за първи път след този период или продължават след прекратяване на лечението. Пациентките трябва да бъдат насочени за гинекологична



консултация, която може да включва ендометриална биопсия за изключване на злокачествени образувания на ендометриума.

Рак на гърдата

Метаанализ на епидемиологични проучвания, включително проучването Милион Жени (Million Women Study, MWS), установява значително повишаване на риска от рак на гърдата, свързан с прилагането на дози от 2,5 mg. Рискът се проявява в рамките на 3 години на прилагане и се увеличава с продължителността на приема (вж. точка 4.8). След спиране на лечението, увеличеният риск ще намалее с времето и времето, необходимо за връщане до изходното ниво, зависи от продължителността на предходното използване на ХЗТ. Когато ХЗТ е приемана в продължение на повече от 5 години, рискът може да се запази в продължение на 10 или повече години.

Липсват данни за устойчивост на риска след спиране на тиболон, но подобна тенденция не може да бъде изключена.

Рак на яйчника

Ракът на яйчника се наблюдава много по-рядко отколкото рака на гърдата. Епидемиологичните данни от голям мета-анализ предполагат леко повишен риск при жени, приемащи ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява в рамките на 5 години от употребата и намалява с течение на времето след спиране на приема.

Някои други проучвания, включително изпитването Инициатива за здравето на жената (Women's Health Initiative, WHI), предполагат че употребата на комбинирана ХЗТ може да е свързана с подобен или леко понижен риск (вж. точка 4.8).

Проучването Милион жени (Million Women Study) показва, че относителният риск от развитието на рак на яйчника при употребата на тиболон е подобен на риска, свързан с използването на други видове ХЗТ.

Венозна тромбоемболия

ХЗТ с естроген или с естроген-прогестаген се асоциира с 1,3-3 пъти по-висок риск за развитие на венозна тромбоемболия (ВТЕ), а именно дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия. Появата на такъв инцидент е по-вероятна през първата година на ХЗТ отколкото по-късно в процеса на лечението (вж. точка 4.8). В епидемиологично проучване на база данни във Великобритания се установява, че рискът от ВТЕ, свързан с приема на тиболон, е по-нисък от риска, свързан с конвенционална ХЗТ, но малък брой жени са приемали тиболон и не може да се изключи слабо повишаване на риска в сравнение с липсата на употреба.

Пациентки с установена тромбофилия са с повишен риск от ВТЕ, а ХЗТ или тиболон могат да допринесат за този риск. Ето защо ХЗТ е противопоказана при тези пациентки (вж. точка 4.3).

Общоприетите рискови фактори за развитие на венозна тромбоемболия включват употреба на естрогени, напреднала възраст, голяма хирургична интервенция, продължително обездвижване, затлъстяване (индекс на телесна маса $> 30 \text{ kg/m}^2$), бременност/следродилен период, системен лупус еритематозес (СЛЕ) и рак. Няма консенсусно мнение по въпроса за възможната роля на варикозните вени за ВТЕ. Както при всички други пациенти непосредствено след операция, трябва да се обмислят профилактични мерки за предотвратяване на следоперативна ВТЕ. Ако след елективна хирургична операция се очаква продължително обездвижване, се препоръчва временно преустановяване на ХЗТ или на приема на тиболон от 4 до 6 седмици по-рано. Лечението не бива да бъде подновявано преди пълното раздвижване на пациентката.

На жени без лична анамнеза за ВТЕ, но с близки родственици с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да се предложи скрининг след внимателно разясняване на неговите ограничения (чрез скрининг се определя само съотношението на тромбофиличните дефекти). Ако тромбофиличен дефект се установи отделно с тромбоза при членове на семейството или



дефектът е тежък (напр. дефицит на антитромбин, протеин S или протеин C, или комбинация от дефекти) ХЗТ или тиболон са противопоказани.

При жени, които са на лечение с антикоагуланти, трябва внимателно да се прецени съотношението полза-риск за употребата на ХЗТ или тиболон.

- Ако ВТЕ се появи след започване на лечението, лекарството трябва да бъде преустановено. Пациентките трябва да уведомят незабавно своя лекар, ако установят някой от възможните симптоми на венозна тромбоемболия (напр. болезнено подуване на крак, внезапна болка в гърдите, диспнея).

Исхемична болест на сърцето (ИБС)

Рандомизирани, контролирани клинични изпитвания не доказват наличие на протективен ефект срещу миокарден инфаркт при жени със или без настояща ИБС, които са приемали комбинирани естроген-прогестоген или само естроген-съдържащи продукти за ХЗТ. В епидемиологично проучване на GPRD не са открити данни за протективен ефект срещу миокарден инфаркт при постменопаузални жени, приемащи тиболон.

Исхемичен инсулт

Тиболон повишава риска от исхемичен инсулт от първата година на лечение (вж. точка 4.8). Изходният риск от инсулт е силно зависим от възрастта и така ефектът от тиболон е по-голям при по-възрастни пациентки.

Други състояния

- Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.
- Ливиал не е предназначен за употреба като контрацептив.
- Лечението с Ливиал води до значително дозозависимо понижаване на HDL-холестерола (от -16,7% при доза от 1,25 mg до -21,8% при доза от 2,5 mg след 2 години). Общите нива на триглицериди и липопротеин(а) също се понижават. Намалването на общия холестерол и VLDL-C нивата не е дозозависимо. Нивата на LDL-C остават непроменени. Клиничното значение на тези находки все още не е известно.
- Естрогените могат да причинят задържане на течности и затова пациентките със сърдечни или бъбречни проблеми трябва да бъдат внимателно наблюдавани.
- Жени с установена хипертриглицеридемия трябва да бъдат проследявани отблизо по време на лечение с естроген или с ХЗТ, поради съобщения за редки случаи на голямо увеличение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит, при лечение с естроген в условията на хипертриглицеридемия.
- Терапията с Ливиал води до незначително намаляване на нивото на тиреоид-свързващия глобулин (TBG) и общия T₄. Нивата на T₃ остават непроменени. Ливиал намалява нивото на глобулина, свързващ половите хормони (SHBG), докато нивата на кортикоид-свързващия глобулин (CBG) и свободния кортизол остават непроменени.
- Употребата на ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Има данни за повишен риск от възможна деменция при жени, които започват продължителна ХЗТ, комбинирана или само с естроген, след навършване на 65 години.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Ливиал може да повиши фибринолитичната активност в кръвта, това може да засили ефекта на антикоагулантите. Този ефект е демонстриран с варфарин. Следователно при едновременна употреба на Ливиал и варфарин е необходимо повишено внимание, особено при започване и спиране на приема на Ливиал. При необходимост дозата на варфарин трябва да се коригира.

Информацията за фармакокинетични взаимодействия с тиболон е ограничена. Едно проучване доказва, че употребата на тиболон повлиява умерено фармакокинетиката на субстрата



на цитохром P450 3A4 мидазолам. Ето защо могат да се очакват лекарствени взаимодействия с други субстрати на CYP3A4.

Вещества, индуциращи CYP3A4, като барбитурати, карбамазепин, хидантоини и рифампицин, могат да засилят метаболизма на тиболон и така да повлияят неговия терапевтичен ефект. Растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*), могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестогените посредством CYP3A4. От клинична гледна точка повишеният метаболизъм на естрогените и прогестогените може да доведе до понижен ефект и промени в профила на маточното кръвотечение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ливиал е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Ако бременността настъпи по време на лечение с Ливиал, лечението трябва незабавно да бъде преустановено. Няма клинични данни за ефекта на продукта върху бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Ливиал е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

При проучвания върху животни, тиболон показва антифертилно и ембриотоксично действие, дължащо се на хормоналните му свойства (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ливиал не повлиява активното внимание и концентрацията.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В този раздел са описани нежелани лекарствени реакции, установени при провеждането на 21 плацебо-контролирани клинични проучвания (включително проучването LIFT), в което са участвали 4 079 пациентки, приемащи терапевтични дози (1,25 или 2,5 mg) Ливиал и 3 476 жени, приемащи плацебо. Продължителността на терапията в тези проучвания варира от 2 месеца до 4,5 години. В таблица 1 са представени нежеланите лекарствени реакции, които статистически по-често са наблюдавани по време на терапията с Ливиал, в сравнение с плацебо.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции на Ливиал

Системо-органен клас	Чести >1%, <10%	Нечести >0,1%, <1%
Стомашно-чревни нарушения	Болки в долната част на корема	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Абнормно окосмяване	Акне
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Влагалищно течение Удебеляване на ендометриума Постменопаузална хеморагия Чувствителност в гърдите Генитален сърбеж Вагинална кандидоза Вагинална хеморагия Болка в областта на таза Цервикална дисплазия Генитално течение Вулвовагинит	Дискомфорт в гърдите Гъбична инфекция Вагинална микоза Болка в зърното на гърдата



*По-голямата част се състои от доброкачествени промени. Цервикалната патология (цервикален карцином) не е повишена при Ливиал в сравнение с плацебо.

При постмаркетинговата употреба на Ливиал са наблюдавани и други нежелани лекарствени реакции, като замайване, обрив, сърбеж, себореен дерматит, главоболие, мигрена, зрителни нарушения (вкл. двойно виждане), стомашно-чревно неразположение, депресия, оток, ефекти върху мускулно-скелетната система като артралгия или миалгия и промени в чернодробните показатели.

Риск от рак на гърдата

При жени, получаващи комбинирана естроген-прогестоген терапия в продължение на повече от 5 години, се съобщава за повишаване на риска от рак на гърдата до 2 пъти.

Повишеният риск при приемане на естроген-съдържащ продукт и тиболон е значително по-нисък от този при приемане на естроген-прогестоген комбинация.

Степента на риска зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).

Представени са резултатите от най-голямото епидемиологично Проучване Милион жени (MWS).

Таблица 2 Проучване Милион жени – Изчислен допълнителен риск за рак на гърдата след петгодишна употреба

Възраст (години)	Честота на 1000 жени, които никога не са приемали ХЗТ за период от 5 години	Коефициент на риск & 95%CI #	Допълнителни случаи на 1000 жени, приемали ХЗТ за 5 години (95%CI)
Естроген-съдържаща ХЗТ			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Комбинация естроген-прогестоген			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Тиболон			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
#Коефициент на общия риск. Коефициентът на риск не е постоянен, а ще се увеличи с увеличаване продължителността на употреба.			

Риск от ендометриален карцином

Рискът от ендометриален карцином е около 5 на всеки 1 000 жени с интактна матка, които не използват ХЗТ или тиболон.

Рандомизираното, плацебо-контролирано изпитване, включващо жени, непреминали скрининг за изходна ендометриална патология и по този начин отразяващо клиничната практика, е установило по-висок риск от ендометриален карцином (проучването LIFT, средна възраст 68 години). В това проучване не са диагностицирани никакви случаи на ендометриален карцином в групата, получаваща плацебо (n=1 773) след 2,9 години, в сравнение с 4 случая на ендометриален карцином в групата, получаваща Ливиал (n=1 746). Това отговаря на диагностициране на 0,8 допълнителни случая на ендометриален карцином на всеки 1 000 жени, които използват Ливиал в продължение на една година в рамките на това проучване (вж. точка 4.4).



Риск от исхемичен инсулт

Относителният риск за исхемичен инсулт не зависи от възрастта или продължителността на употреба, но тъй като изходният риск е силно зависим от възрастта, общият риск от исхемичен инсулт при жени, получаващи ХЗТ или тиболон, ще се повиши с възрастта (вж. точка 4.4).

Рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с продължителност 2,9 години изчислява 2,2 пъти повишаване на риска от инсулт при жени (средна възраст 68 години), които са използвали 1,25 mg Ливиал (28/2 249) в сравнение с плацебо (13/2 257). Повечето (80%) от инсултите са били исхемични.

Изходният риск от инсулт е силно зависим от възрастта. Така изходната честота за 5-годишен период е изчислена на 3 на 1 000 жени на възраст между 50-59 години и 11 на 1 000 жени на възраст между 60-69 години.

За жени, които използват Ливиал за период от 5 години, броят на допълнителните случаи се очаква да бъде около 4 на 1 000 жени на възраст между 50-59 години и 13 на 1 000 жени на възраст между 60-69 години.

Други нежелани реакции, съобщавани при лечение с естроген и комбинация естроген-прогестоген:

Рак на яйчника

- Прилагането на ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестоген ХЗТ е свързано с леко повишен риск да бъде диагностициран рак на яйчника (вж. точка 4.4).
- Мета-анализ на 52 епидемиологични проучвания показва повишен риск от рак на яйчника при жени, които приемат ХЗТ към момента, в сравнение с жени, които никога не са приемали ХЗТ (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31-1,56). При жени на възраст между 50 и 54 години, които приемат ХЗТ в продължение на 5 години, това води до 1 допълнителен случай на 2 000 лекувани. При жени на възраст между 50 и 54 години, които не приемат ХЗТ, би имало около 2 на 2 000 жени диагностицирани с рак на яйчника за период от 5 години.
- В проучването Милион жени (Million Women Study, MWS) приложението на тиболон за период от 5 години води до 1 допълнителен случай на 2 500 лекувани (вж. точка 4.4).
- ХЗТ се свързва с 1,3-3 пъти повишаване на относителния риск за развитие на венозна тромбоемболия (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия. Появата на такъв инцидент е по-вероятна през първата година на употреба на ХЗТ (вж. точка 4.4). Представени са резултати от проучването WHI:

Таблица 3 Проучване WHI – Допълнителен риск за ВТЕ при 5-годишна на употреба

Възраст (години)	Честота на 1000 жени в плацебо-рамото за 5 години	Коефициент на риск 95%CI	Допълнителни случаи на 1000 жени, употребяващи ХЗТ
Перорален естроген*⁴			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Перорална комбинация естроген-прогестоген			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

⁴ *Проучване при жени с отстранена матка

- Рискът от исхемична болест на сърцето е слабо повишен при жени, приемащи комбинирана естроген-прогестоген ХЗТ, на възраст над 60 години (вж. точка 4.4). Няма данни, които да показват, че рискът от миокарден инфаркт при прием на тиболон е различен от риска при прием на други продукти за ХЗТ.
- Заболявания на жлъчния мехур
- Нарушения на кожата и подкожните тъкани: хлоазма, еритема мултиформна, възловиден еритем, съдова пурпура
- Вероятна деменция при възраст над 65 години (вж. точка 4.4).



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Острата токсичност на тиболон при животни е много ниска. Следователно дори и при прием на няколко таблетки или капсули наведнъж не се очаква да се проявят симптоми на интоксикация. В случаите на остро предозиране при жени могат да възникнат следните симптоми: гадене, повръщане и влагалищно кръвотечение. Не е известен специфичен антидот. При необходимост се дава симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АТС код: G03CX01

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

След перорално приложение, тиболон бързо се метаболизира до три съединения, които определят фармакодинамичния профил на Ливиал. Два от тези метаболита (3 α -ОН-tibolone и 3 β -ОН-tibolone) имат естрогеноподобна активност, докато третият метаболит (Δ 4-изомер на тиболон) проявява прогестогенна и андрогеноподобна активност.

Ливиал замества загубата на естествени естрогени при жени в менопауза и облекчава постменопаузалните симптоми. Ливиал предотвратява загубата на костно вещество вследствие на климактериума или отстраняване на яйчниците.

Клинична ефикасност и безопасност

Облекчаване на симптомите на естрогенен дефицит

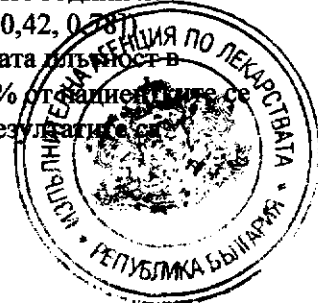
- Облекчаване на менопаузалните симптоми се постига през първите няколко седмици на лечението.

Ефекти върху ендометриума и влагалищните кръвотечения

- Има данни за ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином при пациентки, лекувани с Ливиал (вж. точки 4.4 и 4.8).
- Аменорея е съобщавана при 88% от жените, използващи 2,5 mg Ливиал след 12-месечно лечение. Пробивно кървене или зацапване е съобщавано при 32,6% от жените по време на първите 3 месеца на лечение и при 11,6% от жените след 11-12 месеца на прилагане.

Профилактика на остеопороза

- Естрогенният дефицит при жените в менопауза се свързва с ускоряване на промените в костната структура и загуба на костна плътност. Превенция на заболяването е установена само през периода на лечението. След преустановяване на ХЗТ, загубата на костна маса продължава със скорост, аналогична на тази при жени, които не са приемали подобно лечение.
- В проучването LIFT, Ливиал е намалил броя на жените (на средна възраст 68 години) с нови фрактури на прешлените в сравнение с плацебо по време на трите години лечение (ITT: съотношение на рисковете тиболон към плацебо 0,57; 95% CI [0,42, 0,78]).
- След двугодишно лечение с Ливиал (2,5 mg), увеличението на костната плътност в лумбалната област на гръбначния стълб (BMD) е $2,6 \pm 3,8\%$. При 76% от пациентките се наблюдава запазване или увеличаване на BMD в лумбалната зона. Резултатите са потвърдени и от второ проучване.



- Ливиал (2,5 mg) има ефект и върху костната плътност в тазовата област. Според едно проучване, след 2 години увеличението на костната плътност в основата на бедрената кост е било $0,7 \pm 3,9\%$ и $1,7 \pm 3,0\%$ за цялата област. 72,5% от жените са запазили или увеличили BMD в тазовата област по време на лечението. Друго проучване показва увеличение на костната плътност в основата на бедрената кост $1,3 \pm 5,1\%$ и $2,9 \pm 3,4\%$ за цялата област след двугодишно лечение. 84,7% от жените са запазили или увеличили BMD в тазовата област по време на лечението.

Ефекти върху гърдите

Клиничните проучвания не показват мамографски данни за увеличена плътност на гърдите на пациентките в сравнение с приемащите плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и биотрансформация

След перорално приложение, тиболон се абсорбира бързо и пълно. Приемът на храна не повлиява значимо степента на абсорбция.

Поради бързия метаболизъм, плазмените нива на тиболон са много ниски. Плазмените нива на $\Delta 4$ -изомера на тиболон са също много ниски. Следователно някои от фармакокинетичните параметри не могат да бъдат определени. Пиковите плазмени нива на 3α -ОН и на 3β -ОН метаболитите са по-високи, без да възниква кумулиране.

Таблица 4 Фармакокинетични параметри на Ливиал (2,5 mg)

	тиболон		3 α -ОН метаболит		3 β -ОН метаболит		$\Delta 4$ -изомер	
	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 _{average}	--	--	--	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 = еднократна доза; MD = многократна доза

Елиминиране

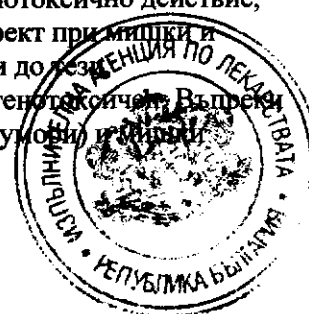
Екскрецията на тиболон е главно под формата на конюгирани (предимно сулфатирани) метаболити. Част от приложеното количество тиболон се елиминира с урината, но по-голямата част се елиминира с фецеса.

Други специални популации

Фармакокинетичните параметри на тиболон и неговите метаболити са независими от бъбречната функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания върху животни, тиболон показва антифертилно и ембриотоксично действие, дължащо се на хормоналните му свойства. Тиболон няма тератогенен ефект при мишки и плъхове, но е показал тератогенен потенциал при зайци при дози, близки до тези, които предизвикват аборт (вж. точка 4.6). При *in vivo* условия, тиболон не е генотоксичен. Въпреки че има карциногенен ефект върху някои породи плъхове (чернодробни тумори и тиреоидни тумори на жлъчката), клиничната значимост на тези данни е неясна.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ливиал 2,5 mg таблетки съдържат картофено нишесте, магнезиев стеарат, аскорбилпалмитат и лактоза.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка и във вторичната картонена опаковка при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ливиал 2,5 mg таблетки са опаковани в блистери от прозрачен филм от поливинилхлорид и оцветено алуминиево фолио, съдържащо покритие за топлинно залепване от страната в контакт с таблетките. Съществуват следните видове опаковки: картонени кутии, съдържащи 1 или 3 блистера всеки с по 28 бели таблетки, съдържащи 2,5 mg тиболон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20000198

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 юни 2000 г.

Дата на последно подновяване: 27 февруари 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

