

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Livial 2,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține tibolonă 2,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă, cu margini teșite și un diametru de 6 mm, inscripționate cu „MK” deasupra lui „2” pe o față și cu „Organon*” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomelor deficitului estrogenic la femeile aflate în postmenopauză, după cel puțin un an de la instalarea menopauzei.

Prevenirea osteoporozei la femeile în postmenopauză, care prezintă un risc crescut de viitoare fracturi și intoleranță sau contraindicații la alte medicamente aprobate pentru prevenirea osteoporozei.

Pentru toate femeile, decizia de a prescrie Livial trebuie bazată pe o evaluare a riscului global pentru fiecare pacient și în special la pacientele cu vârsta peste 60 ani, trebuie avut în vedere riscul de apariție a accidentului vascular cerebral (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală este de un comprimat pe zi. La pacientele vârstnice nu este necesară ajustarea dozei. Comprimatele trebuie înghițite cu apă sau alt lichid, preferabil în același moment al zilei.

La inițierea tratamentului simptomelor de postmenopauză și pentru continuarea ulterioară a acestuia, trebuie administrată cea mai mică doză eficientă, pentru o perioadă de timp cât mai scurtă posibil (vezi și pct. 4.4).

Nu trebuie adăugat alt medicament pe bază de progesteron în timpul tratamentului cu Livial.

Inițierea tratamentului cu Livial

Femeile aflate în menopauză fiziologică trebuie să înceapă tratamentul cu Livial la cel puțin 12 luni după ultima menstruație. În cazul menopauzei induse chirurgical, tratamentul cu Livial se poate începe imediat.

Orice sângerare vaginală neregulată/neprevăzută, care apare în timpul sau în afara terapiei de substituție hormonală (TSH), trebuie investigată pentru a exclude existența unei tumori maligne înaintea începerii tratamentului cu Livial (vezi pct. 4.3).

Trecerea de la un medicament de terapie de substituție hormonală (TSH) administrat secvențial sau combinat-continuu

Dacă se trece la Livial de la un medicament de substituție hormonală administrat secvențial, tratamentul cu Livial trebuie început a doua zi după încheierea ciclului terapeutic anterior. Dacă se trece la Livial de la un tratament TSH combinat, administrat continuu, tratamentul cu Livial poate fi început în orice moment.

Omiterea unei doze

O doză uitată trebuie administrată de îndată ce pacienta își aduce aminte, cu condiția să nu se fi întârziat mai mult de 12 ore. În această ultimă situație, se va sări peste comprimatul uitat, iar doza următoare trebuie administrată la ora stabilită, conform schemei terapeutice stabilite.

Omiterea unei doze poate crește probabilitatea apariției sângerării de întrerupere și a petelor.

4.3 Contraindicații

- sarcina și alăptarea;
- cancer de sân confirmat, suspectat sau în antecedente - într-un studiu controlat cu placebo Livial a crescut riscul recăderilor cancerului de sân;
- tumori maligne estrogeno-dependente confirmate sau suspectate (de exemplu cancer endometrial);
- hemoragii genitale de etiologie neprecizată;
- hiperplazie endometrială netratată;
- tromboembolism în antecedente sau tromboembolii venoase în prezent (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară);
- afecțiuni trombofilice cunoscute (de exemplu deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină, vezi pct. 4.4);
- orice antecedente de boală arterială tromboembolică (de exemplu: angină pectorală, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu);
- afecțiuni hepatice acute sau antecedente de afecțiuni hepatice, în cazul în care valorile testelor funcționale hepatice nu s-au normalizat;
- hipersensibilitate la tibolonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- porfirie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu Livial al simptomatologiei de postmenopauză trebuie inițiat numai când simptomele afectează negativ calitatea vieții pacientei. În toate cazurile, cel puțin anual, trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc, iar tratamentul cu Livial trebuie continuat numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial.

Pentru fiecare femeie trebuie evaluat atent riscul de apariție a accidentului vascular cerebral, a cancerului mamar și, în cazul femeilor nehisterectomizate, a cancerului endometrial (vezi mai jos și pct. 4.8), ținând cont de factorii de risc individuali ai acesteia și având în vedere frecvența și caracteristicile ambelor forme de cancer și a accidentului vascular cerebral, răspunsul terapeutic, morbiditatea și mortalitatea.

Evidența cu privire la riscurile asociate cu TSH sau tibolonă în tratamentul menopauzei apărute prematur este limitată. Cu toate acestea, datorită nivelului scăzut al riscului absolut la femeile tinere,

echilibrul dintre beneficii și riscuri pentru aceste femei poate fi mai favorabil decât la femei mai în vârstă.

Examinare medicală/urmărire

Înainte de inițierea sau reinstituirea TSH sau tibolonei, trebuie efectuată o anamneză completă care să cuprindă antecedentele personale și heredocolaterale. Examenul fizic general (incluzând examen ginecologic și mamar) trebuie să țină cont de anamneză și de contraindicațiile și atenționările pentru utilizare. În timpul tratamentului sunt recomandate controale periodice a căror natură și frecvență trebuie adaptate individual. Pacientele trebuie sfătuite să informeze medicul sau asistenta medicală despre apariția oricăror modificări la nivelul sânilor (vezi paragraful “Cancer de sân” de mai jos). Investigațiile diagnostice, inclusiv instrumente de imagistică adecvate, de ex. mamografia, trebuie efectuate în conformitate cu practicile de screening curente acceptate, adaptate necesităților clinice individuale.

Afecțiuni care necesită supraveghere

Dacă oricare dintre următoarele afecțiuni sunt prezente, dacă au apărut anterior și/sau s-au agravat în timpul sarcinii sau în timpul unui tratament hormonal anterior, pacienta trebuie supravegheată atent. Trebuie avut în vedere că aceste afecțiuni pot să reapară sau se pot agrava în timpul tratamentului cu Livial, în special:

- Leiomiom (fibrom uterin) sau endometrioză
- Factori de risc pentru afecțiuni tromboembolice (vezi mai jos)
- Factori de risc pentru tumori estrogeno-dependente, de exemplu rude de gradul întâi cu cancer mamar
- Hipertensiune arterială
- Afecțiuni hepatice (de exemplu adenom hepatic)
- Diabet zaharat cu sau fără complicații vasculare
- Litiază biliară
- Migrenă sau cefalee (severă)
- Lupus eritematos sistemic
- Hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos)
- Epilepsie
- Astm bronșic
- Otoscleroză

Motive pentru întreruperea imediată a terapiei

Tratamentul trebuie întrerupt imediat în cazul apariției oricăreia dintre situațiile care reprezintă o contraindicație (vezi pct. 4.3) și în următoarele situații:

- Icter sau deteriorarea funcției hepatice
- Creștere semnificativă a tensiunii arteriale
- Debut recent al cefaleei tip migrenă

Hiperplazie endometrială și cancer endometrial

Datele disponibile din studii clinice randomizate, controlate, sunt contradictorii; totuși, cercetările au demonstrat că femeile cărora li s-a prescris Livial prezintă un risc crescut de apariție a cancerului endometrial confirmat (vezi de asemenea pct. 4.8). În aceste studii riscul crește cu prelungirea duratei de utilizare. Tibolona determină creșterea grosimii peretelui endometrial, măsurată prin ecografie transvaginală.

Sângerarea de întrerupere și pătarea pot să apară în primele luni de tratament (vezi pct. 5.1). Femeile trebuie sfătuite să raporteze medicului orice sângerare de întrerupere sau pătare, dacă acestea persistă după 6 luni de la începerea tratamentului, dacă apar după această perioadă sau dacă continuă după întreruperea tratamentului. În acest caz, pacienta trebuie îndrumată către investigații ginecologice care pot să includă o biopsie endometrială, în vederea excluderii cancerului endometrial.

Cancer mamar

Dovezile cu privire la riscul apariției cancerului mamar legat de administrarea tibolonei sunt neconcludente. Studiul Million Women Study (MWS) a identificat o creștere semnificativă a riscului de apariție a cancerului mamar, legat de administrarea unei doze de 2,5 mg tibolonă. Pentru toate TSH, riscul crescut devine evident în câțiva ani de tratament și crește odată cu durata tratamentului, însă revine la starea inițială după câțiva ani (cel mult 5 ani) de la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8). Aceste concluzii nu pot fi confirmate într-un studiu, utilizând datele din Ghidurile de Practică Medicală.

Cancer ovarian

Incidența cancerului ovarian este mult mai mică decât a cancerului mamar.

Dovezile epidemiologice provenite de la o meta-analiză de amploare sugerează un risc ușor crescut la femeile care iau TSH cu estrogen în monoterapie sau în combinație estrogen-progestativ, risc care devine evident în maximum 5 ani de utilizare și scade în timp după încetarea tratamentului.

Alte studii, inclusiv studiul clinic Women's Health Initiative (WHI), sugerează că utilizarea TSH combinate poate fi asociată cu un risc similar, sau puțin mai mic (vezi pct. 4.8).

În studiul clinic Million Women Study s-a arătat că riscul relativ de cancer ovarian cu utilizarea de tibolonă a fost similar cu riscul asociat utilizării altor tipuri de TSH.

Tromboembolism venos

Terapia hormonală de substituție (TSH) cu estrogen sau estrogen-progestogen este asociată cu un risc de 1,3-3 ori mai mare de apariție a tromboembolismului venos (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Apariția unui asemenea eveniment este mult mai probabilă în primul an de TSH, decât mai târziu (vezi pct. 4.8). Într-un studiu epidemiologic ce a utilizat o bază de date din Marea Britanie, riscul de TEV în asociere cu tibolona a fost mai scăzut decât riscul asociat cu TSH convențională, dar numai o mică proporție dintre femei erau utilizatoare de tibolonă și o creștere mică a riscului comparativ cu non utilizatoarele nu poate fi exclusă.

Pacientele cu stări trombofilice cunoscute prezintă un risc crescut de TEV și TSH sau tibolona se poate adăuga acestui risc. Prin urmare, TSH este contraindicată la aceste paciente (vezi pct. 4.3).

Factorii de risc general recunoscuți pentru TEV includ utilizarea de estrogeni, vârsta înaintată, intervenții chirurgicale majore, imobilizare prelungită, obezitate ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), sarcina / perioada postpartum, lupusul eritematos sistemic (LES) și cancer. Nu există un consens cu privire la rolul posibil al venelor varicoase în etiologia TEV. Similar tuturor pacienților în stare post-operatorie, trebuie luate în considerare măsuri profilactice de prevenire a TEV după intervențiile chirurgicale. Dacă este de așteptat o imobilizare prelungită după intervențiile chirurgicale trebuie luată în considerare întreruperea temporară a TSH sau tibolonei cu 4 până la 6 săptămâni înaintea intervenției chirurgicale. Tratamentul nu trebuie reînceput până când pacienta nu este mobilizată complet.

La femeile fără antecedente personale de TEV dar cu o rudă de gradul întâi cu istoric de tromboză la vârstă tânără, screeningul poate fi oferit după o consiliere atentă cu privire la limitele sale (numai o proporție din defectele trombofilice sunt identificate prin screening). Dacă un defect trombofilic este identificat separat cu tromboza între membrii familiei sau defectul este „grav” (de exemplu deficitul de antitrombină, proteină S sau proteină C sau o combinație de defecte) TSH sau tibolona este contraindicată.

Femeile aflate sub tratament anticoagulant necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc la utilizarea TSH sau tibolonei.

Dacă TEV se dezvoltă după inițierea terapiei, administrarea medicamentului trebuie întreruptă. Pacientele trebuie sfătuite să se adreseze imediat medicului când prezintă un potențial simptom de

tromboembolism (de exemplu edem dureros la nivelul unui membru inferior, durere precordială acută, dispnee).

Boală coronariană (BC)

Din studii clinice randomizate, controlate nu s-a evidențiat protecția împotriva infarctului miocardic la femeile cu sau fără BC care au primit TSH combinată cu estrogen-progestogen sau numai cu estrogen. Într-un studiu epidemiologic folosind GPRD nu a fost găsită nicio dovadă de protecție împotriva infarctului miocardic la femeile în postmenopauză care au primit tibolonă.

Accident vascular cerebral

Tibolona crește riscul de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic din primul an de tratament (vezi pct. 4.8). Riscul inițial de apariție a accidentului vascular cerebral este puternic dependent de vârstă, și astfel, acest efect al tibolonei este mai mare la vârste înaintate.

Alte afecțiuni

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Livial 2,5 mg nu se administrează în scop contraceptiv.

Tratamentul cu Livial determină o scădere marcată, dependentă de doză, a valorilor serice ale HDL-colesterolului (de la 16,7% cu o doză de 1,25 mg tibolonă la 21,8% cu doza de 2,5 mg tibolonă, după 2 ani). De asemenea, valorile serice ale trigliceridelor totale și lipoproteinelor au fost scăzute. Scăderea valorilor serice ale colesterolului total și VLDL-C nu a fost dependentă de doză. Valorile serice ale LDL-C nu au fost modificate. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor date.

Estrogenii pot să determine retenție hidrosalină; ca urmare, pacientele cu afecțiuni cardiace sau renale trebuie atent monitorizate.

Femeile cu hipertrigliceridemie preexistentă trebuie monitorizate atent în timpul terapiei de substituție estrogenică sau terapiei de substituție hormonală, deoarece în timpul terapiei estrogenice au fost raportate cazuri rare de creștere importantă a trigliceridelor plasmaticе, ducând la pancreatită.

Tratamentul cu Livial a determinat scăderea ușoară a concentrației plasmaticе a globulinei care leagă hormonii tiroidieni (TBG) și a T₄ total. Valoarea T₃ total nu este influențată. Livial scade concentrațiile plasmaticе ale globulinei care leagă hormonii sexuali (SHBG), în timp ce concentrațiile plasmaticе ale globulinei care leagă hormonii corticosteroidi (CBG) și cortizolemia sunt neinfluențate.

Utilizarea TSH nu îmbunătățește funcția cognitivă. Există unele dovezi ale creșterii riscului probabil de demență la femeile care au început TSH combinată continuă sau numai cu estrogen după vârsta de 65 ani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece Livial poate determina creșterea activității fibrinolitice, poate potența efectul anticoagulantelor. Acest efect a fost demonstrat în cazul warfarinei.

Ca urmare, se recomandă precauție la administrarea concomitentă a Livial cu anticoagulante, în special la inițierea sau întreruperea tratamentului concomitent. Dacă este necesar doza de warfarină trebuie modificată.

Există informații limitate cu privire la interacțiuni farmacocinetice cu tibolonă.

Un studiu *in vivo* a demonstrat că tratamentul concomitent cu tibolonă influențează proprietățile farmacocinetice ale midazolamului, metabolizat prin intermediul citocromului P4503A4, într-o proporție moderată. Având în vedere acestea, sunt de așteptat interacțiuni cu alte medicamente metabolizate prin intermediul izoenzimei citocromului CYP3A4.

Compușii care induc CYP3A4 cum sunt barbituricele, carbamazepina, hidantoinenele și rimfampicina pot crește metabolismul tibolonei afectând astfel efectul terapeutic.

Preparatele din plante ce conțin sunătoare pot induce metabolismul estrogenilor și progestagenilor prin intermediul CYP3A4. Din punct de vedere clinic, o creștere a metabolismului estrogenilor și progestagenilor poate determina reducerea efectului terapeutic și modificări ale profilului sângerării uterine.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Livial este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă sarcina survine în timpul tratamentului cu Livial, acesta trebuie întrerupt imediat. Pentru Livial nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea în timpul sarcinii.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Livial este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Livial nu are influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Acest punct descrie reacțiile adverse care au fost înregistrate în 21 studii controlate cu placebo (inclusiv studiul LIFT) la care au participat 4079 femei cărora li s-a administrat Livial în doze terapeutice (1,25 mg sau 2,5 mg) și 3476 femei cărora li s-a administrat placebo. În aceste studii, durata tratamentului a variat de la 2 luni la 4 ani și 5 luni. Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au apărut cu o frecvență semnificativ statistic mai mare în timpul tratamentului cu Livial comparativ cu placebo.

Tabelul 1 Reacții adverse determinate de Livial

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($> 0,01\%$, $< 0,1\%$)
Tulburări metabolice și de nutriție		Edem**	
Tulburări gastro-intestinale	Dureri în etajul abdominal inferior	Disconfort abdominal**	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hipertricoză	Acnee	Prurit**
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Secreție vaginală Hiperplazie endometrială Sângerare postmenopauză Sensibilitate crescută la nivelul sânelui Prurit genital Candidoză vaginală	Senzație de disconfort la nivelul sânelui Infecții fungice Micoză vaginală Dureri la nivelul	

	Sângerare vaginală Durere pelvină Displazie cervicală Vulvovaginită Secreție genitală	mamelonului
Investigații diagnostice	Creștere în greutate Frotiu cervical anormal*	

*Majoritatea modificărilor sunt benigne. Patologia cervicală (carcinom cervical) nu a crescut la grupul tratat cu Livial, comparativ la care s-a administrat placebo.

**Aceste reacții adverse au fost identificate prin supravegherea după punerea pe piață a medicamentului. Frecvența a fost estimată pe baza studiilor clinice relevante.

După punerea pe piață a medicamentului au fost observate reacții adverse care includ: amețeli, erupții cutanate tranzitorii, dermatită seboreică, cefalee, migrenă, tulburări de vedere (incluzând vedere încețoșată), depresie, reacții adverse la nivelul sistemului musculo-scheletic, cum sunt: artralgiile sau mialgiile și modificări ale parametrilor funcției hepatice.

Riscul de cancer mamar

- Un risc de până la de 2 ori mai mare de a avea cancer mamar diagnosticat este raportat la femeile care au utilizat terapie combinată estrogen-progesteron pentru mai mult de 5 ani.
- Orice risc crescut la utilizatoarele de terapie numai cu estrogen și tibolonă este substanțial mai mic decât cel observat la utilizatoarele de combinații estrogen-progesteron.
- Nivelul de risc depinde de durata de utilizare (vezi pct. 4.4).
- Rezultatele celui mai mare studiu epidemiologic (MWS) sunt prezentate:

Tabelul 2 Studiul Million Women– Riscul suplimentar estimat de cancer mamar după 5 ani de utilizare

Media de vârstă (ani)	Cazuri suplimentare la 1000 de femei care nu au utilizat niciodată TSH pe o perioadă de 5 ani	Raportul riscului și 95%CI#	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH pe o perioadă de 5 ani (95%CI)
TSH numai cu estrogen			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
TSH combinată estrogen-progesteron			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
Tibolonă			
50-65	9-12	1.3	3 (0-6)
#Raportul de risc generat. Raportul de risc nu este constant, dar va crește cu creșterea duratei de utilizare.			

Riscul de cancer endometrial

5 femei din 1000 femei cu uter, care nu a utilizat TSH sau tibolonă, prezintă risc de cancer endometrial. Într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, care a inclus paciente care nu au fost selecționate pentru anomalii endometriale inițiale, reflectând astfel practica clinică, a identificat cel mai mare risc de cancer endometrial (studiul LIFT, vârsta medie 68 ani). În acest studiu nu au fost diagnosticate cazuri de cancer endometrial în grupul la care s-a administrat placebo (n=1,773) după 2,9 ani, comparativ cu 4 cazuri de cancer endometrial în grupul tratat cu Livial (n=1,746). Aceasta corespunde unei diagnosticări a 0,8 cazuri suplimentare de cancer endometrial la fiecare 1000 femei tratate cu Livial timp de un an (vezi pct. 4.4).

Riscul de accident vascular cerebral

Riscul relativ de accident vascular cerebral nu este dependent de vârstă sau de durata de utilizare, dar riscul inițial este puternic dependent de vârstă, riscul general de accident vascular cerebral la femeile care utilizează TSH sau tibolonă va crește odată cu vârsta, vezi pct. 4.4.

Un studiu clinic randomizat, controlat, cu durata de 2,9 ani, a estimat la femei (cu media de vârstă de 68 ani) cărora li s-a administrat 1,25 mg Livial (28/2249), o creștere de 2,2 ori a riscului de accident vascular cerebral, comparativ cu cele cărora li s-a administrat placebo (13/2257). Majoritatea accidentelor vasculare cerebrale (80%) au fost ischemice.

Riscul inițial de apariție a accidentului vascular cerebral este strâns dependent de vârstă. Astfel, se estimează că incidența inițială a cazurilor de AVC care apar după 5 ani este de aproximativ 3 cazuri la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 50–59 ani și de 11 cazuri la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 60–69 ani.

La femeile care utilizează Livial timp de 5 ani, se estimează că numărul suplimentar al cazurilor de accident vascular cerebral ischemic va fi aproximativ 4 la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani și de 13 la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 ani.

Au fost raportate și alte reacții adverse în asociere cu tratamentul cu estrogen și combinații estrogen-progestogen:

- Cancer ovarian
Utilizarea TSH cu estrogen în monoterapie sau a combinației estrogen-progestativ a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de diagnostic de cancer ovarian (vezi pct. 4.4).
O meta-analiză realizată pe baza a 52 de studii epidemiologice a demonstrat un risc crescut de cancer ovarian la femeile care utilizează în prezent TSH, comparativ cu femeile care nu au folosit niciodată TSH (RR 1,43; 95% IC 1,31-1,56). În cazul femeilor cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 ani care iau TSH timp de cinci ani, rezultă circa 1 caz suplimentar la 2000 de utilizatoare. Dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 ani care nu iau TSH, vor fi diagnosticate cu cancer ovarian circa 2 femei din 2000 de-a lungul unei perioade de 5 ani.
În studiul Million Women Study, utilizarea tibolonei timp de 5 ani a dus la apariția unui caz suplimentar la 2500 de utilizatoare (vezi pct. 4.4).
- TSH este asociată cu un risc relativ de 1,3-3 ori mai mare de a dezvolta tromboembolism venos (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Apariția unui asemenea eveniment este mult mai probabilă în primul an de utilizare a TSH (vezi pct. 4.4). Rezultatele studiilor WHI sunt prezentate:

Tabelul 3 Studiul WHI – Riscul suplimentar de TEV timp de 5 ani

Media de vârstă (ani)	Incidența la 1000 de femei din brațul placebo pe o perioadă de 5 ani	Raportul riscului și 95%CI	Cazurile suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH
Numai estrogen administrat oral*4			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Combinații administrate oral estrogen-progestagen			
50-59	4	2.3 (1.2–4.3)	5 (1-13)

4 *Studiu pe femei fără uter

- Riscul de boli coronariene este ușor crescut la utilizatoarele de TSH combinată estrogen-progestativ cu vârsta de peste 60 ani (vezi pct. 4.4). Nu există nicio dovadă care să sugereze că riscul de infarct miocardic cu tibolonă este diferit de riscul cu alte TSH.
- Afecțiuni ale veziculei biliare.
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: cloasmă, eritem polimorf, eritem nodos, purpură vasculară.
- Demență apărută, probabil, în urma administrării de Livial la vârsta de peste 65 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

La animale toxicitatea acută a tibolonei este foarte mică. Ca urmare, nu sunt de așteptat să apară simptome toxice, chiar și atunci când sunt administrate mai multe comprimate în același timp. În caz de supradozaj acut, pot să apară greață, vărsături și sângerări vaginale. Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru tibolonă. Dacă este necesar se poate administra tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: progestative, alți estrogeni, codul ATC: G03CX01

După administrarea pe cale orală, tibolona este metabolizată rapid în trei compuși care contribuie la efectele farmacologice ale medicamentului. Doi dintre metaboliți (3α -OH-tibolonă și 3β -OH-tibolonă) au acțiune estrogenică, al treilea metabolit ($\Delta 4$ -izomer al tibolonei) având acțiuni progestative și androgenice.

Tibolona substituie deficitul estrogenic la femeile aflate în postmenopauză și ameliorează simptomele menopauzei. Tibolona previne pierderea masei osoase după menopauză sau ovariectomie.

Date din studiile clinice

Ameliorarea simptomelor determinate de deficitul estrogenic

În general, ameliorarea simptomelor menopauzei este, obținută în timpul primelor câteva săptămâni de tratament.

Efecte asupra endometriului și tabloul sângerărilor

Au fost raportări de hiperplazie endometrială și cancer de endometru la pacientele cărora li s-a administrat Livial (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Amenoreea a fost raportată după 12 luni de tratament la 88% dintre femeile tratate cu 2,5 mg Livial. Sângerările de întrerupere și/sau pătarea au fost raportate în primele 3 luni de tratament la 32,6% dintre femei și după 11-12 luni de tratament la 11,6% dintre femei.

Prevenirea osteoporozei

Deficitul de estrogeni la menopauză este asociat cu creșterea turnover-ului osos și diminuarea masei osoase. Efectul protector se manifestă atât timp cât se administrează medicamentul. După întreruperea TSH, viteza diminuării masei osoase este similară cu cea a femeilor netratate.

În studiul LIFT, cu durata de 3 ani, numărul de fracturi vertebrale noi la femeile (cu media de vârstă de 68 ani) tratate cu Livial a fost redus comparativ cu femeile la care s-a administrat placebo (ITT: raportul diferenței Livial comparativ cu placebo 0,57; interval de încredere 95%: [0,42, 0,78]).

După 2 ani de tratament cu Livial 2,5 mg, creșterea densității minerale osoase la nivelul coloanei vertebrale lombare a fost de $2,6 \pm 3,8\%$. Procentul femeilor la care densitatea minerală osoasă s-a menținut sau a crescut în timpul tratamentului a fost de 76%. Un al doilea studiu a confirmat aceste rezultate.

De asemenea, Livial 2,5 mg a avut efect asupra densității minerale osoase la nivelul șoldului. Într-un studiu clinic, după 2 ani de tratament creșterea densității minerale osoase a fost de $0,7 \pm 3,9\%$ la nivelul capului femural și de $1,7 \pm 3,0\%$ la nivelul întregului șold. Procentul femeilor la care densitatea minerală osoasă la nivelul șoldului s-a menținut sau a crescut a fost de 72,5%. Un al doilea studiu a evidențiat, după 2 ani de tratament, o creștere de $1,3 \pm 5,1$ la nivelul capului femural și de $2,9 \pm 3,4\%$ la nivelul întregului șold. Procentul femeilor la care densitatea minerală osoasă la nivelul șoldului s-a menținut sau a crescut a fost de 84,7%.

Efecte asupra sânilor

În studiile clinice, densitatea țesutului mamar la mamografie nu a fost crescută la femeile tratate cu Livial comparativ cu placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală, tibolona se absoarbe rapid și în proporție mare. Datorită metabolizării rapide, concentrațiile plasmatice ale tibolonei sunt foarte mici. Concentrațiile plasmatice ale izomerului $\Delta 4$ al tibolonei sunt, de asemenea, foarte mici. Ca urmare, anumiți parametrii farmacocinetici nu au putut fi determinați. Concentrațiile plasmatice maxime ale metaboliților 3α -OH și 3β -OH sunt crescute, dar nu se produce acumulare.

Tabelul 4 Parametrii farmacocinetici ai Livial (2,5 mg)

	tibolonă		3α -OH metabolit		3β -OH metabolit		$\Delta 4$ -izomer	
	DU	DR	DU	DR	DU	DR	DU	DR
C_{max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C_{medie}	-	-	-	1,88	-	-	-	-
T_{max} (ore)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (ore)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
C_{min} (ng/ml)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
ASC_{0-24} (ng/ml·oră)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

DU = doză unică

DR = doze repetate

Tibolona se excretă în principal sub forma metaboliților conjugați (majoritatea sulfatați). O cantitate mică din doza administrată se excretă prin urină, majoritatea eliminându-se prin materiile fecale. Ingestia de alimente nu are efecte semnificative asupra gradului absorbției. Parametrii farmacocinetici ai tibolonei și metaboliților săi s-au dovedit independenți de funcția renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile efectuate la animale, tibolona determină infertilitate și efecte embriotoxice, datorită proprietăților ei hormonale. La șoarece și șobolan, tibolona nu a dovedit efect teratogen. La iepure, a dovedit potențial teratogen la doze apropiate de cele care determină avort (vezi pct. 4.6). *In vivo*, tibolona nu este genotoxică. Cu toate acestea, s-au observat efecte carcinogene la anumite rase de șobolani (tumori hepatice) și șoareci (tumori ale vezicii urinare), însă relevanța acestor efecte pentru utilizarea clinică nu este sigură.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de cartof

Stearat de magneziu

Palmitat de ascorbil (E 304)
Lactoză monohidrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în blister compus din film transparent, din clorură de polivinil (PVC) și folie colorată din aluminiu, termosudată pe partea cu care vine în contact comprimatul.

Sunt disponibile următoarele dimensiuni de ambalaj:

Cutie cu un blister din PVC/Al a 28 comprimate

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 28 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.

Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2
Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2157/2009/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației –Noiembrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2021