

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ladybon 2,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje tibolonum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 87 mg monohydrátu laktózy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé ploché kulaté tablety, na jedné straně vyraženo “e”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba příznaků nedostatku estrogenů u žen, které jsou alespoň jeden rok od poslední menstruace.
- Prevence osteoporózy u žen po menopauze, u nichž je vysoké riziko vzniku budoucích zlomenin a které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými přípravky schválenými pro prevenci osteoporózy (viz také bod 4.4).

U všech žen musí být rozhodnutí o předepsání tibolonu založeno na zhodnocení jejich individuálních celkových rizik, obzvláště u starších 60 let, a mělo by zahrnovat zvážení rizika cévní mozkové příhody (viz body 4.4 a 4.8).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Užívá se jedna tableta denně. U starších pacientek není nutná úprava dávky. Tablety se polykají spolu s malým množstvím vody nebo jiného nápoje, nejlépe každý den ve stejnou dobu.

Samostatný progestogen se nemá přidávat k léčbě přípravkem Ladybon.

Při zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních symptomů je třeba použít nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz také bod 4.4).

Začátek léčby přípravkem Ladybon

V případě přirozené menopauzy mají ženy zahájit léčbu přípravkem Ladybon 12 měsíců po posledním přirozeném krvácení. V případě chirurgicky navozené menopauzy je možno zahájit léčbu přípravkem Ladybon ihned.

Jakékoli nepravidelné vaginální krvácení či krvácení mimo předpokládaný termín, ať již při užívání HRT nebo bez ní, má být vyšetřeno, aby se vyloučila malignita před začátkem léčby tibolonem (viz bod 4.3).

Při přechodu ze sekvenčního nebo kontinuálně kombinovaného přípravku hormonální substituční léčby (HRT)

Při přechodu ze sekvenčního přípravku hormonální substituční léčby je třeba zahájit léčbu přípravkem Ladybon hned následující den po skončení předchozího léčebného cyklu. Při přechodu z kontinuálně kombinovaného přípravku hormonální substituční léčby je možno zahájit léčbu kdykoliv.

Vynechání tablety

Vynechanou tabletu si má pacientka vzít ihned, jakmile si vzpomene, pokud nezmeškala užití tablety o více než 12 hodin. V opačném případě má opomenutou tabletu vynechat a další si vzít v obvyklou dobu. Vynechání tablety může zvýšit pravděpodobnost krvácení z průniku a špinění.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství a kojení.
- Karcinom prsu-potvrzený, suspektní nebo v anamnéze - tibolon zvyšoval riziko opětovného výskytu karcinomu prsu v placebem kontrolované studii.
- Známé nebo suspektní estrogeně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria).
- Nediagnostikované krvácení z genitálií.
- Neléčená hyperplazie endometria.
- Dřívější či současný žilní tromboembolismus (trombóza hlubokých žil, plicní embolie).
- Známá trombofilní porucha (např. deficiencie proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4).
- Aktivní nebo nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, TIA).
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily do normálu.
- Porfyrie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substitucí by měla být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba podrobně zvážit rizika a přínosy léčby, a to alespoň jednou ročně, a pokračovat v HRT pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.
- Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.
- Rizika cévní mozkové příhody, rakoviny prsu a u žen s intaktní dělohou karcinomu endometria (viz bod 4.8) mají být pro každou ženu pečlivě uvážena z pohledu jednotlivých rizikových faktorů a má se zohlednit jak frekvence, tak charakteristiky obou typů rakoviny a cévní mozkové příhody podle jejich odezvy na léčbu, morbiditu a mortalitu.

Lékařská vyšetření/kontroly

- Před zahájením nebo obnovením HRT je nutno zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsou) se má řídit informacemi vycházející z anamnézy, kontraindikacemi a upozornění pro HRT.
- V průběhu léčby se doporučuje provádět pravidelná kontrolní vyšetření, jejichž frekvence a charakter jsou individuální s ohledem na stav každé pacientky. Ženy je třeba poučit, jaké změny v prsou mají hlásit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Karcinom prsu“). Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s

aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby jednotlivých pacientek.

Stavy, které vyžadují sledování

Pokud je přítomen jakýkoliv z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/nebo se zhoršil v průběhu těhotenství či předchozí hormonální léčby, je třeba pacientku bedlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou vyskytnout opakovaně nebo se mohou během léčby přípravkem

Ladybon zhoršit. Jedná se především o následující:

- leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza,
- rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže),
- rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž ke karcinomu prsu z první linie,
- hypertenze,
- porucha činnosti jater (např. jaterní adenom),
- diabetes mellitus s vaskulárním postižením nebo bez něj,
- cholelitiáza,
- migréna nebo (těžké) bolesti hlavy,
- systémový lupus erythematosus,
- hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže),
- epilepsie,
- astma,
- otoskleróza.

Důvody pro okamžité ukončení léčby

Léčbu je třeba vysadit v případě zjištění kontraindikací a v následujících situacích:

- žloutenka nebo zhoršení funkce jater,
- významné zvýšení krevního tlaku,
- nový výskyt migrenózních bolestí hlavy.

Hyperplazie a karcinom endometria

- Údaje dostupné z randomizovaných kontrolovaných studií jsou nejednoznačné, nicméně observační studie shodně prokázaly, že u žen, kterým je předepsán tibolon v běžné klinické praxi, existuje zvýšené riziko výskytu karcinomu endometria (viz bod 4.8). V těchto studiích se riziko zvyšovalo s délkou užívání. Tibolon zvyšuje tloušťku stěny endometria, což bylo naměřeno transvaginálním ultrazvukem.
- V prvních měsících léčby se může objevit krvácení z průniku a špinění (viz bod 5.1). Ženy mají být upozorněny na nutnost hlásit jakékoliv krvácení z průniku nebo špinění, pokud stále přetrvává po šesti měsících léčby, pokud začne až po této době nebo pokud pokračuje i po ukončení léčby. Ženu je třeba poslat na gynekologické vyšetření, které bude pravděpodobně zahrnovat biopsii endometria k vyloučení malignity endometria.

Karcinom prsu

- Metaanalýza epidemiologických studií zahrnující studii Million Women Study (MWS) identifikovala signifikantní nárůst rizika karcinomu prsu spojený s užíváním dávky 2,5 mg. Toto riziko se projevilo během 3 let užívání a zvyšuje se s jeho délkou, viz bod 4.8. Po ukončení léčby dodatečné riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí hodnotu závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle. Údaje o přetrvávání rizika po ukončení léčby nejsou u tibolonu k dispozici, nelze však vyloučit podobný vzorec.

Karcinom ovarií

- Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu. Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT

obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

- Závěry Million Woman Study ukazují, že relativní riziko karcinomu ovarií je u tibolonu podobné jako riziko spojené s užíváním jiných typů HRT.

Žilní tromboembolismus

- HRT je spojována s 1,3-3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8). V epidemiologické studii využívající britskou databázi bylo riziko VTE spojené s užíváním tibolonu nižší než riziko spojené s užíváním konvenční HRT, ale pouze malá část zařazených žen užívala v průběhu konání studie tibolon a malý nárůst rizika v porovnání s ženami, které tibolon neužívaly, není možné vyloučit.
- U pacientek se známými trombofilními stavy je zvýšené riziko vzniku VTE. Hormonální substituční terapie může toto riziko dále zvyšovat. U těchto pacientek je proto HRT kontraindikována (viz bod 4.3).
- Obecně uznávané rizikové faktory vzniku VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, delší nehybnost, obezitu ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologická onemocnění. V otázce, jakou roli mohou mít ve VTE křečové žíly, neexistuje shoda.
- Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba se nemá obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.
- Ženám, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficienci antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.
- U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT nebo tibolonem.
- Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek vysadit. Pacientky je třeba upozornit, aby se na svého lékaře obrátily, jakmile si budou vědomy nástupu některého potencionálního symptomu tromboembolismu (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe).

Choroba věnčitých tepen (CAD)

- Randomizovaná kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající CAD nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen. V epidemiologické studii využívající databázi GPRD nebyly nalezeny důkazy svědčící proto, že by užívání tibolonu chránilo postmenopauzální ženy proti infarktu myokardu

Ischemická cévní mozková příhoda

- Tibolon zvyšuje riziko ischemické cévní mozkové příhody od prvního roku léčby (viz bod 4.8). Základní riziko cévní mozkové příhody je závislé na věku a účinek tibolonu se s věkem zvyšuje.

Další stavy

- Tibolon není určen k užití jako kontracepce.
- Léčba tibolonem má za následek na dávce závislé snížení hladin HDL–cholesterolu (od 16,7 % s dávkou 1,25 mg do 21,8 % s dávkou 2,5 mg během 2 let). Hladiny celkových triglyceridů a lipoproteinů se rovněž snižují. Snížení hladiny celkového cholesterolu a VLDL nebylo závislé na podané dávce. Hladiny LDL zůstaly nezměněné. Klinické důsledky těchto nálezů nejsou známy.
- Estrogeny mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba pečlivě sledovat pacientky trpící srdeční či renální dysfunkcí.
- Ženy s preexistující hypertriglyceridemií je třeba v průběhu estrogenové či hormonální substituční léčby bedlivě sledovat, neboť při estrogenové léčbě patientek s tímto stavem byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plazmě, což vedlo k pankreatitidě.
- Léčba tibolonem má za následek velmi mírné snížení hladiny globulinu, který váže hormony štítné žlázy (thyroid binding globulin, TBG) a celkového T4. Hladiny celkového T3 zůstávají nezměněny. Tibolon snižuje hladinu globulinu vázajícího pohlavní hormony (sex-hormone-binding globulin, SHBG), zatímco hladiny globulinu vázajícího kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG) a volného kortisolu jsou nezměněny.
- Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.
- Přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože tibolon může zvyšovat fibrinolytickou aktivitu krve, může zesilovat účinky antikoagulancií. Tento účinek byl zaznamenán u warfarinu. Opatrnost je nutná při současném podávání tibolonu s antikoagulancií, zvláště při zahájení nebo ukončení současné léčby tibolonem. Pokud je to nezbytné, dávka warfarinu má být upravena.

Existují pouze omezené informace týkající se farmakokinetických interakcí tibolonu. Studie *in vivo* prokázaly, že současná léčba tibolonem středně významně ovlivňuje farmakokinetiku midazolamu - substrátu cytochromu P450 3A4. Na základě tohoto zjištění lze očekávat interakce s dalšími léky, které jsou substrátem CYP3A4.

Léčiva indukující aktivitu CYP3A4, jako jsou barbituráty, karbamazepin, hydantoiny a rifampicin, mohou zvyšovat metabolismus tibolonu, a tudíž ovlivnit jeho terapeutický účinek.

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestogenů přes CYP3A4. Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestogenů vést ke sníženému účinku a změnám v profilu děložního krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání tibolonu v těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud dojde k otěhotnění během léčby tibolonem, je třeba léčbu ihned ukončit. Pro tibolon neexistují žádné klinické údaje o expozici v těhotenství. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Kojení

Podávání tibolonu v období kojení je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

V důsledku svých hormonálních vlastností vykazoval tibolon ve studiích na zvířatech účinky potlačující fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tibolon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tato kapitola popisuje nežádoucí účinky zaznamenané v 21 placebem kontrolovaných studiích (včetně studie LIFT), při nichž 4 079 žen užívalo terapeutické dávky (1,25 nebo 2,5 mg) tibolonu a 3 476 žen užívalo placebo. Doba trvání léčby v těchto studiích se pohybovala v rozmezí od 2 měsíců do 4,5 let. V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl statisticky významně vyšší při užívání tibolonu než při užívání placeba.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky tibolonu

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Poruchy metabolismu a výživy		Edém**	
Gastrointestinální poruchy	Bolesti v podbřišku	Abdominální diskomfort**	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Abnormální růst ochlupení	Akné	Svědění**
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vaginální výtok Hypertrofie endometria Postmenopauzální krvácení Zvýšená citlivost prsů Svědění v oblasti genitálií Vaginální kandidóza Vaginální krvácení Bolest v oblasti pánve Cervikální dysplazie Výtok z genitálií Vulvovaginitida	Mírná bolest prsů Kvasinkové infekce Vaginální mykózy Bolest bradavek	
Vyšetření	Přírůstek tělesné hmotnosti Abnormální cervikální stěr*		

* Většinou nezhoubné změny. Výskyt patologií cervixu (karcinom cervixu) nebyl zvýšen ve skupině léčené tibolonem oproti placebu.

** Tyto nežádoucí účinky se vyskytly po uvedení přípravku na trh. Četnost byla odhadnuta na základě relevantních klinických studií.

Po uvedení na trh byly pozorovány některé další nežádoucí účinky včetně závratě, vyrážky, seboroické dermatitidy, bolesti hlavy, migrény, poruch zraku (včetně rozmazaného vidění), deprese, účinků na muskuloskeletální systém, jako jsou bolesti kloubů nebo svalů a změny jaterních funkcí.

Riziko karcinomu prsu

- U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu.
- Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem nebo tibolonem je výrazně nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.
- Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).
- Dále jsou uvedeny výsledky největší epidemiologické studie (MWS).

Tabulka 2: Million Women Study – Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Další případy na 1 000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období*	Poměr rizik 95% CI [#]	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
HRT obsahující samotný estrogen			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinace estrogen-progestagen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolon			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
* S odkazem na základní incidenci karcinomu prsu ve vyspělých zemích.			
[#] Celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale bude se zvyšovat s prodlužující se dobou užívání.			

Riziko karcinomu endometria

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT nebo přípravek s tibolonem.

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie zahrnující ženy, které neprošly screeningem na endometriální abnormality (což odráželo klinickou praxi), identifikovala vyšší riziko endometriálního karcinomu (studie LIFT, průměrný věk 68 let). V této studii nebyly diagnostikovány žádné případy karcinomu endometria ve skupině s placebem (n = 1,773) po 2,9 letech, ve srovnání se 4 případy karcinomu endometria ve skupině s tibolonem (n = 1,746). Toto koresponduje se zjištěním dalších 0,8 případů karcinomu endometria u 1 000 žen, které užívaly v této studii tibolon po dobu 1 roku (viz bod 4.4).

Riziko ischemické cévní mozkové příhody

Relativní riziko ischemické cévní mozkové příhody nezávisí na věku ani na délce užívání, ale vzhledem k tomu, že vstupní riziko je na věku velice závislé, celkové riziko ischemické cévní mozkové příhody u žen užívajících HRT nebo tibolon se bude s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie trvající 2,9 roku stanovila 2,2násobný nárůst rizika cévní mozkové příhody u žen (průměrný věk 68 let), které užívaly 1,25 mg tibolonu (28/2249) v porovnání s placebem (13/2257). Většina (80 %) cévních mozkových příhod byla ischemická. Základní riziko cévní mozkové příhody je silně závislé na věku. Incidence cévní mozkové příhody během 5 let je stanovena na 3 z 1000 žen ve věku 50–59 let a 11 z 1 000 žen ve věku 60–69 let. U žen, které užívaly tibolon po dobu 5 let, se očekával nárůst počtu případů okolo 4 z 1 000 žen ve věku 50-59 let a 13 z 1 000 žen ve věku 60-69 let.

V souvislosti s estrogení/gestagení léčbou byly hlášeny další nežádoucí účinky:

Karcinom ovarií

Užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 uživatelek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

Pětiletá léčba spočívající v užívání tibolonu ve studii Million Women měla za následek 1 dodatečný případ na 2 500 uživatelek (viz bod 4.4).

Žilního tromboembolismus

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka 3: Studie WHI – Dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik & 95 % CI	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT
Samotný perorální estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Perorální kombinace estrogen-progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Studie u žen bez dělohy.

- Riziko vzniku choroby věnčitých tepen u žen ve věku nad 60 let užívajících HRT obsahující kombinaci estrogen-progestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4). Neexistují důkazy o tom, že se riziko infarktu myokardu spojené s tibolonem liší od rizika spojeného s jinou HRT.
- Onemocnění žlučníku.
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura.
- Pravděpodobnost demence u starších 65 let věku (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Akutní toxicita tibolonu u zvířat je velmi nízká. Proto se nepředpokládá výskyt toxických příznaků ani po užití několika tablet nebo tobolek najednou. V případě akutního předávkování se může vyskytnout nauzea, zvracení a u žen vaginální krvácení. Není známo žádné specifické antidotum. V případě potřeby je možno léčit symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, jiné estrogény, ATC kód: G03CX01.

Po perorálním podání je tibolon rychle metabolizován za vzniku tří sloučenin, které se podílejí na jeho farmakologickém účinku. Dva z těchto metabolitů (3 α -OH-tibolon a 3 β -OH-tibolon) mají účinky podobné účinkům estrogenů, zatímco třetí metabolit (Δ 4-izomer tibolonu) má gestagenní účinky a účinky podobné účinkům androgenů.

Tibolon slouží k substituci snížené produkce estrogenů u žen po menopauze a zmírňuje příznaky menopauzy. Tibolon působí preventivně proti ztrátě kostní hmoty po menopauze či ovariektomii.

Údaje z klinických studií s tibolonem

- Zmírnění příznaků deficitu estrogenů
 - Ke zmírnění příznaků menopauzy obvykle dochází během několika prvních týdnů léčby.
- Ovlivnění endometria a krvácení
 - Byly hlášeny případy hyperplazie endometria a karcinomu endometria u pacientek léčených tibolonem (viz body 4.4 a 4.8).
 - Amenorrhoea byla hlášena u 88 % žen užívajících 2,5 mg tibolonu po dobu 12 měsíců. Krvácení z průniku a/nebo špinění bylo hlášeno u 32,6 % žen během prvních 3 měsíců léčby a u 11,6 % žen po 11-12 měsících léčby.
- Prevence osteoporózy
 - Deficit estrogenů v období menopauzy je spojen se zvýšeným metabolismem kosti a úbytkem kostní hmoty. Zdá se, že ochrana působí po dobu trvání hormonální substituční léčby. Po vysazení hormonální substituční léčby dochází ke ztrátě kostní hmoty podobnou rychlostí jako u neléčených žen.
 - LIFT studie prokázala, že tibolon snižuje počet žen (průměrný věk 68 let) s novými vertebrálními zlomeninami v porovnání s placebem během 3 let léčby (ITT: tibolon k placebo odds ratio 0,57; 95 % CI [0,42, 0,78]).
 - Po 2 letech léčby tibolonem (2,5 mg) došlo ke zvýšení kostní minerální denzity (BMD- bone mineral density) v kostech bederní páteře o $2,6 \pm 3,8$ %. Podíl žen, u kterých se hodnota BMD v bederní oblasti nezměnila nebo zvýšila, byl 76 %. Druhá studie tyto výsledky potvrdila.
 - Tibolon (2,5 mg) ovlivnil rovněž BMD kyčle. Jedna studie vykazovala po 2 letech zvýšení BMD v krčku femuru o $0,7 \pm 3,9$ % a v celé kyčli o $1,7 \pm 3,0$ %. Podíl žen, u kterých se hodnota BMD v oblasti kyčle při léčbě nezměnila nebo zvýšila, byl 72,5 %. Druhá studie vykazovala po 2 letech zvýšení BMD v krčku femuru o $1,3 \pm 5,1$ % a v celé kyčli o $2,9 \pm 3,4$ %. Podíl žen, u kterých se hodnota BMD v oblasti kyčle při léčbě nezměnila nebo zvýšila, byl 84,7 %.
- Účinky na prsa
 - U žen léčených tibolonem nebyla v klinických studiích zvýšena mamografická denzita ve srovnání s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a biotransformace

Po perorálním podání je tibolon rychle a rozsáhle absorbován. Příjem jídla nemá na míru absorpce významný vliv.

Z důvodu rychlého metabolismu je plazmatická hladina tibolonu velmi nízká. Plazmatická hladina $\Delta 4$ -izomeru tibolonu je také velmi nízká. Proto nebylo možno stanovit některé farmakokinetické parametry. Vrcholy plazmatické hladiny 3α -OH a 3β -OH metabolitů jsou vyšší, ale k akumulaci nedochází.

Tabulka 4: Farmakokinetické parametry tibolonu (2,5 mg)

	tibolon		3 α -OH metabolit		3 β -OH metabolit		$\Delta 4$ -izomer	
	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 _{coverage}	-	-	-	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 (single dose) = jednorázové podání, MD (multiple dose) = opakované podání.

Eliminace

Tibolon je vylučován převážně ve formě konjugovaných (většinou sulfátovaných) metabolitů. Část podané dávky je vyloučena močí, ale většina je eliminována stolicí.

Další zvláštní skupiny pacientů

Bylo zjištěno, že farmakokinetické parametry tibolonu a jeho metabolitů nejsou závislé na funkci ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích u zvířat vykazoval tibolon v důsledku svých hormonálních vlastností účinky potlačující fertilitu a embryotoxické účinky. U myši a laboratorních potkanů nebyl tibolon teratogenní. U králíků vykazoval teratogenní potenciál v dávkách blízkých dávkám vyvolávajícím potrat (viz bod 4.6). V podmínkách *in vivo* není tibolon genotoxický. Karcinogenní efekt byl pozorován u určitých kmenů laboratorního potkana (jaterní tumory) a myši (tumory močového měchýře), klinický význam těchto zjištění je však nejistý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktózy
bramborový škrob
askorbyl-palmitát (E 304)
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr
Velikost balení: 1 × 28 nebo 3 × 28 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

54/045/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 2. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 2. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 10. 2020