

© Iné	✓ <b>LIVIAL tbl 3x28</b>	⊖ Možno vydávať
-------	--------------------------	--------------------

Dispenza?ný protokol 6.D

**Interné údaje:**

Dátum ostatnej revízie:	<b>2019-05-28 18:15:25</b>
Interné číslo záznamu:	<b>1586</b>

**Registračné informácie:**

Aplikačná forma:	<b>tablety</b>
Registračné číslo produktu:	<b>54/0249/91-CS</b>
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	<b>97046</b>
ATC klasifikácia III. stupňa:	<b>HLG03C - Estrogény</b>
ATC klasifikácia IV. stupňa:	<b>HLG03CX - Iné estrogény</b>
Stav:	✓ <b>Aktívny</b>
Výdaj:	★ <b>Viazaný</b>
V SR od:	<b>07/1991</b>
Cena orientačne [€]:	

**Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Livial  
2,5 mg tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá tableta obsahuje 2,5 mg tibolónu.

Pomocná látka so známym účinkom  
Každá tableta obsahuje 86,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Tableta.  
Biele okrúhle a ploché tablety so zošíkmenými hranami a priemerom 6 mm a s označením „MK“ nad „2“ na jednej strane a „Organon\*“ na druhej strane.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

- Liečba príznakov nedostatku estrogénu u postmenopauzálnych žien viac ako 1 rok po menopauze.
- Prevencia osteoporózy u postmenopauzálnych žien s vysokým rizikom vzniku zlomenín v budúcnosti, ktoré netolerujú alebo u ktorých sú kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy.

Rozhodnutie predpísať Livial sa musí u všetkých žien zakladať na posúdení individuálnych celkových rizík u pacientky a najmä u pacientok starších ako 60 rokov sa musí zvážiť riziko cievnej mozgovej príhody (pozri časti 4.4 a 4.8).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Dávkovanie je jedna tableta denne. Pre staršie ženy nie je potrebná žiadna úprava dávky. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť malým množstvom vody alebo iného nápoja, najlepšie v tom istom čase každý deň.

Na začiatku a pri pokračovaní v liečbe postmenopauzálnych príznakov sa má používať najnižšia účinná dávka s čo najkratším trvaním (pozri tiež časť 4.4).

K liečbe Livialom sa nesmie pridávať samostatný gestagén.

### Začiatok užívania Livialu

Ženy v prirodzenej menopauze môžu začať liečbu Livialom minimálne 12 mesiacov po ich poslednom prirodzenom krvácaní. V prípade chirurgicky navodenej menopauzy je možné začať liečbu Livialom okamžite.

Akékoľvek nepravidelné/neočakávané vaginálne krvácanie, či už pri HSL (hormonálna substitučná liečba) alebo bez nej, sa musí pred začiatkom užívania Livialu vyšetriť, aby sa vylúčila malignita (pozri časť 4.3).

### Prechod zo sekvenčného alebo kontinuálneho kombinovaného lieku HSL

Pri zmene zo sekvenčného lieku HSL sa má liečba Livialom začať v nasledujúci deň po ukončení predchádzajúceho liečebného cyklu. Pri prechode z kontinuálneho kombinovaného lieku HSL je možné začať liečbu kedykoľvek.

### Vynechaná dávka

Vynechaná dávka sa má užiť hneď ako si pacientka spomenie, pokiaľ omeškanie nie je viac ako 12 hodín. V tomto prípade sa má zabudnutá dávka vynechať a ďalšia dávka sa má užiť vo zvyčajnom čase. Vynechanie dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť medzimenštruačného krvácania a špinenia.

## 4.3 Kontraindikácie

- Gravidita a laktácia
- Známy alebo suspektný karcinóm prsníka alebo karcinóm prsníka v anamnéze – Livial zvyšoval riziko opätovného výskytu karcinómu prsníka v placebom kontrolovanom klinickom skúšaní

- Známe alebo suspektné malígne nádory závislé od estrogénu (napr. karcinóm endometria)
- Nediagnostikované vaginálne krvácanie
- Neliečená hyperplázia endometria
- Venózna tromboembólia (hlbková venózna trombóza, pulmonálna embólia) v súčasnosti alebo v anamnéze
- Známe trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4).
- Akékoľvek arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angina pectoris, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda alebo TIA (Transient Ischemic Attack-prechodný ischemický záchvat)) v anamnéze
- Akútne ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v anamnéze, pokiaľ sa výsledky vyšetrení činnosti pečene neupravujú na normálne hodnoty
- Známa precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Porfýria

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba postmenopauzálnych príznakov Livialom sa má začať len pri príznakoch, ktoré negatívne ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch je potrebné pozorné prehodnotenie rizík a prínosov minimálne raz ročne a v liečbe Livialom je možné pokračovať len dovtedy, pokiaľ prínos prevažuje riziká.

U každej ženy sa má pozorne prehodnotiť riziko cievnej mozgovej príhody, vzniku karcinómu prsníka, a u žien s intaktnou maternicou karcinóm endometria (pozri nižšie a časť 4.8) s ohľadom na jej individuálne rizikové faktory a frekvenciu a charakteristiky oboch karcinómov a cievnej mozgovej príhody, z hľadiska ich odpovede na liečbu, morbiditu a mortalitu.

Dôkazy týkajúce sa rizík súvisiacich s HSL alebo s tibolónom v liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Avšak kvôli nízkej miere absolútneho rizika u mladších žien môže byť pomer prínosov a rizík pre tieto ženy priaznivejší ako u starších žien.

#### Lekárske vyšetrenie/sledovanie

- Pred začatím alebo opätovným začatím užívania HSL alebo tibolónu sa má zohľadniť celková osobná a rodinná anamnéza. Na základe toho sa má vykonať fyzikálne vyšetrenie (vrátane panvy a prsníkov) a je potrebné zohľadniť kontraindikácie a upozornenia pri používaní. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvenciu a povahu je potrebné prispôbiť konkrétnej žene. Ženy je potrebné upozorniť, aké zmeny na prsníkoch je potrebné hlásiť lekárovi alebo zdravotnej sestere (pozri nižšie „Karcinóm prsníka“.) Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích

technik napr. mamografie, sa majú vykonať v súlade s najnovšími schválenými skriningovými postupmi prispôsobenými pre klinické potreby jednotlivca.

Stavy, ktoré si vyžadujú lekársky dohľad

- Ak je prítomný niektorý z nasledujúcich stavov alebo sa vyskytol v minulosti a/alebo sa zhoršil počas gravidity, prípadne po predchádzajúcej hormonálnej liečbe, pacientka má byť starostlivo sledovaná. Treba vziať do úvahy, že pri liečbe Livialom sa tieto stavy môžu opakovať alebo zhoršiť, najmä:

- leiomyóm (myóm maternice) alebo endometrióza
- rizikové faktory pre tromboembolické poruchy (pozri nižšie)
- rizikové faktory pre vznik nádorov závislých od estrogénu, napr. dedičnosť rakoviny prsníka v 1. línii
- hypertenzia
- poruchy pečene (napr. adenóm pečene)
- diabetes mellitus s postihnutím ciev alebo bez neho
- cholelitiáza
- migréna alebo (silná) bolesť hlavy
- systémový lupus erythematosus
- hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)
- epilepsia
- astma
- otoskleróza

Dôvody na okamžité prerušenie liečby:

Liečba sa má prerušiť v prípade, že sa zistí kontraindikácia a pri nasledujúcich situáciách:

- žltacka alebo zhoršenie funkcie pečene
- významné zvýšenie krvného tlaku
- nový nástup bolesti hlavy migrénového typu

Hyperplázia a karcinóm endometria

- Dostupné údaje z randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaní sú rozporuplné, observačné štúdie však naďalej preukazujú, že u žien, ktorým sa v bežnej klinickej praxi predpisuje Livial, existuje zvýšené riziko diagnostikovania karcinómu endometria (pozri tiež časť 4.8). V týchto štúdiách sa riziko zvyšovalo so zvyšujúcou sa dĺžkou užívania. Tibolón zvyšuje hrúbku steny endometria meranú pomocou transvaginálneho ultrazvuku.

- Medzimenštruačné krvácanie a špinenie sa môžu vyskytnúť počas prvých mesiacov liečby (pozri časť 5.1). Ženy je potrebné upozorniť, aby hlásili každé medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie, ak sa vyskytne po 6 mesiacoch liečby, ak začne po tomto čase alebo ak pretrváva po prerušení liečby. Ženy sa majú podrobiť

gynekologickému vyšetreniu, ktoré má zahŕňať prípadnú endometriálnu biopsiu na vylúčenie malignity endometria.

### Karcinóm prsníka

- Dôkazy týkajúce sa rizika vzniku karcinómu prsníka súvisiace s tibolónom nie sú presvedčivé. V štúdií Million Women Study (MWS) sa zistilo signifikantné zvýšenie rizika vzniku karcinómu prsníka súvisiace s užívaním 2,5 mg dávky. Toto riziko sa preukázalo počas niekoľkých rokov užívania a s trvaním liečby sa zvyšovalo, pričom sa na východiskové hodnoty vracia po niekoľkých rokoch (najviac päť) po ukončení liečby, pozri časť 4.8. Tieto výsledky nebolo možné potvrdiť v štúdií využívajúcej Výskumnú databázu praktických lekárov (General Practice Research Database, GRPD).

### Ovariálny karcinóm

- Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogén-gestagén existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje.

Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (Women's Health Initiative, WHI) naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Podľa štúdie Million Women Study (MWS) sa preukázalo, že relatívne riziko ovariálneho karcinómu pri užívaní tibolónu je podobné riziku spojenému s užívaním iných typov HSL.

### Venózna tromboembólia

- HSL obsahujúca estrogén alebo kombináciu estrogén-gestagén sa spájala s 1,3 - 3-násobným rizikom vzniku venózne tromboembólie (VTE), t.j. s hĺbkovou venóznou trombózou alebo pulmonálnou embóliou. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku HSL než neskôr (pozri časť 4.8). V epidemiologickej štúdií s použitím databázy z Veľkej Británie bolo riziko VTE súvisiace s tibolónom nižšie ako riziko súvisiace so štandardnou HSL, ale tibolón v tom čase užívala len malá časť žien a nie je možné vylúčiť malé zvýšenie rizika v porovnaní so ženami, ktoré neužívajú tibolón.

- Pacientky so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL alebo tibolón môžu toto riziko zvyšovať. HSL je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

- Všeobecne známe rizikové faktory pre VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, rozsiahly chirurgický zákrok, dlhodobú imobilizáciu, obezitu (index telesnej hmotnosti BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), graviditu/obdobie po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistujú zhodné názory na možnú úlohu krčových žíl pri vzniku VTE. Tak

ako u všetkých pacientov po operácii, je potrebné zvážiť profylaktické opatrenia na prevenciu VTE po operácii. Ak po elektívnej operácii dôjde k dlhodobej imobilizácii, odporúča sa zvážiť dočasné pozastavenie HSL alebo tibolónu 4 – 6 týždňov vopred. Táto liečba sa nemá obnoviť skôr, než je žena úplne mobilná.

- U žien bez VTE v osobnej anamnéze, ale s príbuznými v prvej línii s výskytom trombózy v mladom veku v anamnéze, sa môže navrhnúť skríning po dôkladnej porade ohľadom jeho obmedzení (pomocou skríningu sa identifikuje len časť trombofilných porúch). Ak sa identifikuje trombofilná porucha, ktorá sa odlišuje od trombózy u člena rodiny alebo ak je porucha „ťažká“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia porúch), HSL alebo tibolón sú kontraindikované.
- U žien, ktoré už užívajú antikoagulačnú liečbu, sa vyžaduje pozorné posúdenie prínosu – rizika užívania HSL alebo tibolónu.
- Ak sa VTE vyvinie po začatí liečby, liek sa musí vysadiť. Pacientky majú byť poučené, aby ihneď kontaktovali lekára, ak si všimnú možné príznaky tromboembólie (napr. bolestivé opuchnutie nohy, náhlu bolesť v hrudníku, dyspnoe).

Ochorenie koronárnej artérie (coronary artery disease, CAD)

- Neexistuje dôkaz z randomizovaných kontrolovaných skúšaní ochrany pred infarktom myokardu u žien s existujúcim CAD alebo bez neho, ktoré užívali HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén alebo len estrogén. V epidemiologickej štúdii využívajúcej GPRD sa nezistil žiadny dôkaz o ochrane pred infarktom myokardu u žien po menopauze, ktoré dostávali tibolón.

Ischemická cievna mozgová príhoda

- Tibolón zvyšuje riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody od prvého roku liečby (pozri časť 4.8). Základné riziko cievnej mozgovej príhody je výrazne závislé od veku, a preto je účinok tibolónu vyšší v staršom veku.

Iné stavy

- Livial obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.
- Livial nie je určený na antikoncepčné použitie.
- Liečba Livialom má za následok výrazné zníženie hladiny HDL-cholesterolu (z -16,7 % s dávkou 1,25 mg na -21,8 % po dávke 2,5 mg po 2 rokoch) závislé od dávky. Hladiny celkových triglyceridov a lipoproteínu (a) sa tiež znížili. Zníženie hladín celkového cholesterolu a VLDL-C nebolo závislé od dávky. Hladiny LDL-C sa nezmenili.

Klinický význam týchto zistení doteraz nie je známy.

- Estrogény môžu spôsobovať retenciu tekutín, a preto pacientky s kardiálnou alebo renálnou dysfunkciou je potrebné starostlivo sledovať.
- Ženy s preexistujúcou hypertriglyceridémiou sa majú pozorne sledovať počas substitúcie estrogénov alebo HSL, keďže sa pri liečbe samotným estradiolom hlásili zriedkavé prípady značného nárastu triglyceridov v plazme vedúce k pankreatitíde.
- Liečba Livialom vedie k minimálnemu poklesu globulínu viažuceho tyroxín (thyroxine binding globulin, TBG) a celkového T4. Hladiny celkového T3 sú nezmenené. Livial znižuje hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny (sex-hormone-binding globulin, SHBG), pričom hladiny globulínu viažuceho kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG) a cirkulujúceho kortizolu nie sú ovplyvnené.
- Užívanie HSL nezlepšuje kognitívnu funkciu. Existuje istý dôkaz o zvýšenom riziku pravdepodobnej demencie u žien, ktoré začínali s kontinuálnou kombinovanou alebo len estrogénovou HSL po 65. roku života.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže Livial môže zvyšovať fibrinolytickú aktivitu krvi, môže zvyšovať účinok antikoagulancií. Tento účinok sa preukázal pri warfaríne. Preto je počas súbežného užívania Livialu a antikoagulancií potrebná opatrnosť, najmä na začiatku alebo pri prerušení súbežnej liečby Livialom. Ak je to potrebné, dávka warfarínu sa má upraviť.

Pri tibolóne sú k dispozícii obmedzené informácie týkajúce sa farmakokinetických interakcií. In vivo štúdia preukázala, že súbežná liečba tibolónom v stredne závažnom rozsahu ovplyvňuje farmakokinetiku midazolamu - substrátu cytochrómu P450 3A4. Na základe tohto zistenia je možné očakávať liekové interakcie s inými CYP3A4 substrátmi.

Liečivá indukujúce CYP3A ako napr. barbituráty, karbamazepín, hydantoíny a rifampicín môžu zvýšiť metabolizmus tibolónu, a tak ovplyvniť jeho terapeutický účinok.

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a gestagénov prostredníctvom CYP3A4. Z klinického hľadiska môže zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénov viesť k zníženému účinku a k zmenám v profile krvácania z maternice.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Livial je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ak dôjde ku gravidite počas



liečby Livialom, liečba sa má okamžite ukončiť. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Livialu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

#### Dojčenie

Livial je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známe, že by Livial mal akékoľvek účinky na pozornosť a koncentráciu.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Táto časť opisuje nežiaduce účinky, ktoré sa zaznamenali v 21 placebom kontrolovaných štúdiách (vrátane štúdie LIFT) s 4 079 ženami užívajúcimi terapeutické dávky (1,25 alebo 2,5 mg) Livialu a 3 476 ženami užívajúcimi placebo. Dĺžka liečby sa v týchto štúdiách pohybovala od 2 mesiacov do 4,5 roka. Tabuľka 1 ukazuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli štatisticky významne častejšie počas liečby Livialom ako pri placebe.

#### Tabuľka 1 Nežiaduce účinky Livialu

Trieda orgánových systémov Časté

≥ 1/100 až < 1/10 Menej časté

≥ 1/1 000 až < 1/100 Zriedkavé

≥ 1/10 000 až < 1/1 000

Poruchy metabolizmu a výživy edém\*\*

Poruchy gastrointestinálneho traktu bolesť podbrušia abdominálny diskomfort\*\*

Poruchy kože a podkožného tkaniva nezvyčajný rast vlasov akné pruritus\*\*

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov vaginálny výtok

zhrubnutie endometria

postmenopauzálna hemorágia

napätie v prsníkoch

genitálny pruritus

vaginálna kandidóza

vaginálna hemorágia

bolesť panvy

cervikálna dysplázia

genitálny výtok

vulvovaginitída diskomfort v prsiach

hubová infekcia

vaginálna mykóza

boleť prsných bradaviek

Laboratórne a funkčné vyšetrenia nárast telesnej hmotnosti nezvyčajný ster z krčka maternice\*

\* Väčšina pozostáva z benígnych zmien. Patológia cervixu (cervikálny karcinóm) pri Liviale nebola zvýšená v porovnaní s placebom.

\*\* Tieto nežiaduce reakcie boli identifikované počas sledovania po uvedení lieku na trh. Kategória frekvencie bola odhadnutá na základe príslušných klinických skúšaní.

Nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované po uvedení lieku na trh, zahŕňajú: závrat, vyrážku, seboroickú dermatitídu, bolesť hlavy, migrénu, poruchy zraku (vrátane rozmazaného videnia), depresiu, vplyvy na kostrovú a svalovú sústavu, ako sú artralgia alebo myalgia a zmeny hodnôt činnosti pečene.

Riziko karcinómu prsníka

- U žien užívajúcich liečbu obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén počas viac ako 5 rokov sa hlási až 2-násobné zvýšenie rizika, že im diagnostikujú karcinóm prsníka.
- Akékoľvek zvýšené riziko u žien užívajúcich liečbu len estrogénom a liečbu tibolónom je podstatne nižšie, ako riziko, ktoré sa pozorovalo u žien užívajúcich kombináciu estrogén-gestagén.
- Miera rizika závisí od dĺžky trvania užívania (pozri časť 4.4).
- Nižšie sú uvedené výsledky najväčšej epidemiologickej štúdie (MWS).

Tabuľka 2 Million Women Study – Odhadované dodatočné riziko karcinómu prsníka po 5 rokoch užívania

Vekové rozmedzie (roky) Ďalšie prípady na 1 000 pacientok, ktoré neužívali HSL počas 5 ročného obdobia\*2 Pomer rizika a 95 % IS# Ďalšie prípady na 1 000 pacientok užívajúcich HSL počas 5 rokov (95 % IS)

HSL obsahujúca len estrogén

50 – 65 9 – 12 1,2 1 – 2 (0 – 3)

Kombinácia estrogén-gestagén

50 – 65 9 – 12 1,7 6 (5 – 7)

Tibolón

50 – 65 9 – 12 1,3 3 (0 – 6)

#Celkový pomer rizika. Pomer rizika nie je konštantný, ale so zvyšujúcou sa dĺžkou trvania užívania sa bude zvyšovať.

Riziko karcinómu endometria

Riziko karcinómu endometria je približne 5 u každých 1 000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL alebo tibolón.

V randomizovanom placebom kontrolovanom skúšaní, ktoré zahŕňalo ženy, ktoré neboli na začiatku vyšetrené na abnormality endometria a preto predstavovali klinickú

prax, sa zistilo najvyššie riziko vzniku karcinómu endometria (štúdia LIFT, priemerný vek 68 rokov). V tejto štúdii sa po 2,9 rokoch v skupine s placebom (n = 1 773) nediodagnostikovali žiadne prípady karcinómu endometria v porovnaní so 4 prípadmi karcinómu endometria v skupine s Livialom (n = 1 746). To zodpovedá diagnóze 0,8 ďalšieho prípadu karcinómu endometria u každých 1 000 žien, ktoré užívali Livial jeden rok v tejto štúdii (pozri časť 4.4).

#### Riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody

- Relatívne riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody nezávisí od veku alebo od dĺžky trvania užívania, ale vzhľadom k tomu, že základné riziko je výrazne závislé od veku, celkové riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL alebo tibolón, sa bude zvyšovať s vekom, pozri časť 4.4.

- 2,9-ročná randomizovaná placebom kontrolovaná štúdia predpokladala 2,2-násobné zvýšenie rizika cievnnej mozgovej príhody u žien (priemerný vek 68 rokov), ktoré užívali 1,25 mg Livialu (28/2 249) v porovnaní s placebom (13/2 257). Väčšina (80 %) cievnnych mozgových príhod bola ischemických.

- Základné riziko cievnnej mozgovej príhody je výrazne závislé od veku. Preto sa odhaduje základná incidencia počas 5-ročného obdobia 3 na 1 000 žien vo veku 50 – 59 rokov a 11 na 1 000 žien vo veku 60 – 69 rokov.

- U žien, ktoré užívajú Livial 5 rokov, sa dá predpokladať, že počet ďalších prípadov bude približne 4 na 1 000 používateľiek vo veku 50 – 59 rokov a 13 na 1 000 používateľiek vo veku 60 – 69 rokov.

V súvislosti s liečbou obsahujúcou estrogén a kombináciu estrogén-gestagén boli hlásené ďalšie nežiaduce účinky:

#### Ovariálny karcinóm

- Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogén-gestagén sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm (pozri časť 4.4). Pri metaanalýze z 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko ovariálneho karcinómu u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré užívajú HSL počas 5 rokov, pripadá na 2 000 žien približne 1 prípad navyše. Približne u 2 žien z 2 000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu 5 rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm. Podľa štúdie Million Women Study pripadá na 2 500 žien, ktoré užívajú tibolón počas 5 rokov, 1 prípad navyše (pozri časť 4.4).

#### Riziko venóznej tromboembólie

- HSL sa spája s 1,3 – 3-násobným zvýšením relatívneho rizika vzniku venóznej tromboembólie (VTE), t.j. hĺbková venózna trombóza alebo pulmonálna embólia.

Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší počas prvého roku užívania HSL (pozri časť 4.4). Nižšie sú uvedené výsledky štúdií WHI:

Tabuľka 3 Štúdie WHI – Dodatočné riziko VTE počas 5 rokov užívania

Vekové rozmedzie (roky) Výskyt na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov

Pomer rizika a 95 % IS Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL

Len perorálny estrogén\*4

50 – 59 7 1,2 (0,6 – 2,4) 1 (-3 – 10)

Perorálna kombinácia estrogén-gestagén

50 – 59 4 2,3 (1,2 – 4,3) 5 (1 – 13)

4 \* Štúdia u žien bez maternice

Riziko ochorenia koronárnej artérie

- Riziko ochorenia koronárnej artérie je mierne zvýšené u žien starších ako 60 rokov užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén (pozri časť 4.4). Neexistuje dôkaz, ktorý by naznačoval, že sa riziko infarktu myokardu pri tibolóne líši od rizika pri inej HSL.

Ostatné nežiaduce reakcie boli hlásené v súvislosti s liečbou obsahujúcou kombináciu estrogén-gestagén:

- ochorenie žlčníka

- poruchy kože a podkožného tkaniva: chloazma, multiformný erytém, nodózný erytém, vaskulárna purpura

- možná demencia vo veku viac ako 65 rokov (pozri časť 4.4)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

Akútna toxicita tibolónu u zvierat je veľmi nízka. Preto sa neočakáva výskyt toxických príznakov ani v prípade, že dôjde k užitiu viacerých tabliet naraz. V prípadoch akútneho predávkovania sa môže u žien objaviť nevoľnosť, vracanie a vaginálne krvácanie. Nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade potreby sa môže podať symptomatická liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, Iné estrogény, ATC kód: G03CX01

Po perorálnom podaní sa tibolón rýchlo metabolizuje na tri zlúčeniny, pričom sa všetky podieľajú na farmakodynamickom profile Livialu. Dva z metabolitov (3 $\alpha$ -OH-tibolón a 3 $\beta$ -OH-tibolón) majú účinky podobné estrogénu, pričom tretí metabolit ( $\Delta$ 4-izomér tibolónu) má gestagénové účinky a účinky podobné androgénom.

Livial nahrádza stratu produkcie estrogénov u postmenopauzálnych žien a zmierňuje príznaky menopauzy. Livial pôsobí preventívne proti úbytku kostnej hmoty po menopauze alebo ovariektómii.

Informácie z klinických skúšaní s Livialom

- Zmiernenie príznakov nedostatku estrogénu

- K úľave od menopauzálnych príznakov spravidla dochádza počas prvých niekoľkých týždňov liečby.

- Účinky na endometrium a charakter krvácania

- U pacientok liečených Livialom sa hlásila hyperplázia a karcinóm endometria (pozri časť 4.4 a 4.8).

- Po 12 mesiacoch liečby sa hlásila amenorea u 88 % žien užívajúcich 2,5 mg Livialu. Medzimenštruačné krvácanie a/alebo špinenie sa hlásilo u 32,6 % žien počas prvých troch mesiacov liečby a u 11,6 % žien po 11.-12. mesiacoch užívania.

- Prevencia osteoporózy

- Nedostatok estrogénu v menopauze súvisí so zvýšeným obratom kostnej hmoty a znížením množstva kostnej hmoty. Ukazuje sa, že ochrana je účinná, kým pokračuje liečba. Po prerušení HSL dochádza k strate kostnej hmoty v miere, ktorá je podobná ako u neliečených žien.

- V štúdií LIFT Livial znížil počet žien (priemerný vek 68 rokov) s novými vertebrálnymi fraktúrami v porovnaní s placebom počas 3-ročnej liečby (ITT: Livial k placebo pomer šancí 0,57; 95 % IS [0,42, 0,78]).

- Po 2 rokoch liečby Livialom (2,5 mg) bol nárast kostnej minerálnej denzity (bone mineral density, BMD) v lumbálnej časti chrbtice o  $2,6 \pm 3,8$  %. Percentuálny podiel žien, u ktorých sa zachovala BMD v lumbálnej časti chrbtice alebo počas liečby došlo k jej nárastu, bol 76 %. Druhá štúdia potvrdila tieto výsledky.

- Livial (2,5 mg) mal vplyv aj na BMD bedrového kĺbu. V jednej štúdií bol nárast v

krčku stehennej kosti po 2 rokoch  $0,7 \pm 3,9 \%$  a  $1,7 \pm 3,0 \%$  v celom bedrovom kĺbe. Percentuálny podiel žien, u ktorých sa počas liečby zachovala alebo stúpila BMD v oblasti bedrového kĺbu bol 72,5 %. Druhá štúdia ukázala, že nárast po 2 rokoch bol  $1,3 \pm 5,1 \%$  v krčku stehennej kosti a  $2,9 \pm 3,4 \%$  v celom bedrovom kĺbe. Percentuálny podiel žien, u ktorých sa počas liečby zachovala alebo vzrástla BMD v oblasti bedrového kĺbu bol 84,7 %.

- Účinky na prsník

V klinických štúdiách sa nezvyšovala mamografická denzita u žien liečených Livialom v porovnaní s placebom.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní sa tibolón rýchlo a extenzívne absorbuje. Kvôli rýchlemu metabolizmu sú plazmatické hladiny tibolónu veľmi nízke. Plazmatické hladiny  $\Delta$ -izoméru tibolónu sú tiež veľmi nízke. Niektoré farmakokinetické parametre preto nie je možné stanoviť. Maximálne plazmatické hladiny  $3\alpha$ -OH a  $3\beta$ -OH metabolitov sú vyššie, ale ku kumulácii nedochádza.

Tabuľka 4 Farmakokinetické parametre Livialu (2,5 mg)

	tibolón		$3\alpha$ -OH metabolit		$3\beta$ -OH metabolit		$\Delta$ -izomér	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
Cmax (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
Cpriemer	--	--	--	--	1,88	--	--	--
Tmax (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
T1/2 (h)	--	--	5,78	7,71	5,87	--	--	--
Cmin (ng/ml)	--	--	--	0,23	--	--	--	--
AUC0-24 (ng/ml.h)	--	--	53,23	44,73	16,23	9,20	--	--

SD = jednorazová dávka; MD = viacnásobná dávka

Vylučovanie tibolónu je predovšetkým vo forme konjugovaných (zväčša sulfátovaných) metabolitov. Časť podaného liečiva sa vylučuje močom, ale väčšina sa vylučuje stolicou.

Konzumácia jedla nemá žiadny významný vplyv na rozsah absorpcie.

Zistilo sa, že farmakokinetické parametre tibolónu a jeho metabolitov nie sú závislé od funkcie obličiek.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách mal tibolón účinky potlačujúce/poškodzujúce fertilitu a embryotoxické účinky vplyvom jeho hormonálnych vlastností. Tibolón nebol

teratogénny u myší a potkanov. U králikov vykazoval teratogénny potenciál v dávkach blízkom dávkam vyvolávajúcim potrat (pozri časť 4.6). Tibolón nie je genotoxický v podmienkach in vivo. Hoci sa pozoroval karcinogénny účinok v niektorých kmeňoch potkanov (hepatálne tumory) a myší (tumory močového mechúra), klinický význam nie je známy.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

zemiakový škrob  
magnéziumstearát  
askorbylpalmitát  
monohydrát laktózy

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Livial 2,5 mg tablety sú balené do pretlačovacích balení z priehľadného polyvinylchloridového filmu a farebnej hliníkovej fólie obsahujúcej tepelne utesnený film na strane kontaktu s tabletami. Dostupné sú nasledujúce veľkosti balenia: papierové škatule obsahujúce 1 alebo 3 pretlačovacie balenia s 28 bielymi tabletami, každá obsahuje 2,5 mg tibolónu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holandsko

## 8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

54/0249/91-CS

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júl 1991

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. september 2006

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2018

---



Písomná informácia pre používateľa [PIL]:

## **Písomná informácia pre používateľku**

**Livial**

**2,5 mg tablety**

tibolón

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.

- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Livial a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Livial
3. Ako užívať Livial
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Livial
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Livial a na čo sa používa**

Livial je hormonálna substitučná liečba (HSL). Livial obsahuje tibolón, liečivo ktoré má priaznivé účinky na rôzne tkanivá v tele, ako napr. mozog, pošva a kosti. Livial sa používa u žien po menopauze najskôr po 12 mesiacoch od ich poslednej prirodzenej menštruácie.

Livial sa používa na:

## **Zmiernenie príznakov vyskytujúcich sa po menopauze**

Počas menopauzy dochádza k poklesu množstva estrogénu tvoreného telom ženy. Tento pokles môže vyvolať príznaky ako napr. horúca tvár, krk a prsia („návaly horúčavy“). Livial zmierňuje tieto príznaky po menopauze. Livial vám predpíše len v prípade, ak vám vaše príznaky vážne prekážajú v každodennom živote.

## **Preveniu pred osteoporózou**

Po menopauze sa u niektorých žien môže objaviť rednutie kostí (osteoporóza). Porozprávajte sa so svojim lekárom o všetkých dostupných možnostiach.

Ak sa u vás vyskytuje zvýšené riziko vzniku zlomenín v dôsledku osteoporózy a iné lieky pre vás nie sú vhodné, môžete Livial užívať na prevenciu pred osteoporózou po menopauze.

Viac informácií o Liviale a na čo sa používa nájdete v časti 6 „Obsah balenia a ďalšie informácie“.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Livial**

### **Predchádzajúci zdravotný stav a pravidelné kontroly**

Užívanie HSL alebo Livialu prináša riziká, ktoré je potrebné zvážiť, keď sa rozhodujete, či ju začnete užívať alebo či budete pokračovať v jej užívaní.

Skúsenosť u liečených žien s predčasnou menopauzou (v dôsledku zlyhania vaječníkov alebo operácie) je obmedzená. Ak ste v predčasnej menopauze, riziká užívania HSL alebo Livialu môžu byť odlišné. Porozprávajte sa so svojim lekárom.

Predtým, ako začnete (alebo opätovne začnete) užívať HSL alebo Livial, váš lekár sa vás opýta na váš predchádzajúci zdravotný stav a zdravotný stav vašej rodiny. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám urobí vyšetrenie pohmatom. To môže zahŕňať vyšetrenie vašich prsníkov a/alebo v prípade potreby vnútorné vyšetrenie.

Akonáhle začnete užívať Livial, musíte navštevovať svojho lekára kvôli pravidelným prehliadkam (minimálne raz do roka). Počas týchto prehliadok sa porozprávajte so

svojím lekárom o prínosoch a rizikách pri pokračovaní v liečbe Livialom.

Pravidelne absolvujte vyšetrenia prsníkov, podľa odporúčania vášho lekára.

## Neužívajte Livial

ak sa na vás vzťahuje ktorékoľvek z nasledujúceho. Ak si ktorýmkoľvek z nižšie uvedených bodov nie ste istá, **porozprávajte sa so svojím lekárom** predtým, ako užijete Livial.

Neužívajte Livial

- ak máte alebo ste niekedy mali **rakovinu prsníka** alebo uvás existuje podozrenie na rakovinu prsníka
- ak máte **rakovinu, ktorá je citlivá na estrogény**, ako napr. rakovina sliznice maternice (endometria) alebo u vás existuje podozrenie na rakovinu sliznice maternice
- ak máte akékoľvek **nevysvetliteľné krvácanie z pošvy**
- ak máte **nadmerne zhrubnutú sliznicu maternice** (hyperplázia endometria), ktorá sa nelieči
- ak máte alebo ste niekedy mali **krvnú zrazeninu v žile** (trombóza), ako napr. v nohách (hĺbková žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia)
- ak máte **poruchu zrážania krvi** (ako napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu)
- ak máte alebo ste v nedávnej minulosti mali ochorenie spôsobené krvnými zrazeninami v tepnách ako napr. **srdcový záchvat, cievna mozgová príhoda** alebo **angina pectoris**
- ak máte alebo ste niekedy mali **ochorenie pečene** a hodnoty vyšetrení činnosti pečene sa u vás neupravili na normálne hodnoty
- ak máte zriedkavý problém s krvou nazývaný „porfýria“, ktorý je dedičný (zdedený problém),
- ak ste **alergická** (precitlivená) na **tibolón** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **tehotná** alebo si myslíte, že môžete byť tehotná
- ak **dojčíte**.

Ak sa počas užívania Livialu objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených stavov po prvýkrát, ihneď ho prestaňte užívať a okamžite sa porozprávajte so svojím lekárom.

## Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Livial, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Ak ste niekedy mali ktorýkoľvek z nasledujúcich problémov, povedzte to svojmu lekárovi

predtým, ako začnete liečbu, pretože tieto problémy sa počas liečby Livialom môžu vrátiť alebo zhoršiť. Ak tomu tak je, musíte častejšie navštevovať svojho lekára kvôli kontrolám:

- nádorov z väzivového tkaniva vzniknutým vo vnútri vašej maternice
- rastu sliznice maternice mimo maternice (endometrióza) alebo nadmernému rastu sliznice maternice v minulosti (hyperplázia endometria)
- zvýšeného rizika vzniku krvných zrazenín (pozri „Krvné zrazeniny v žile (trombóza)“)
- zvýšeného rizika vzniku rakoviny citlivej na estrogény (napr. ak máte matku, sestru alebo starú matku, ktoré mali rakovinu prsníka)
- vysokého krvného tlaku
- ochorenia pečene ako napr. nezhubný nádor pečene
- cukrovky
- žlčových kameňov
- migrény alebo silných bolestí hlavy
- ochorenia imunitného systému, ktoré postihuje mnohé orgány tela (systémový lupus erythematosus, SLE)
- epilepsie
- astmy
- ochorenia, ktoré postihuje ušný bubienok a sluch (otoskleróza)
- veľmi vysokej hladiny tuku vo vašej krvi (triglyceridy)
- zadržiavania tekutín z dôvodu problémov so srdcom a s obličkami.

### **Prestaňte užívať Livial a okamžite navštívte lekára**

Ak počas užívania HSL alebo Livialu spozorujete ktorékoľvek z nasledujúceho:

- ktorýkoľvek zo stavov uvedených v časti „Neužívajte Livial“
- zožltnutie vašej pokožky alebo bielok vašich očí (žltáčka). Môžu to byť prejavy ochorenia pečene
- veľké zvýšenie vášho krvného tlaku (príznakmi môžu byť bolesť hlavy, únava, závrat)
- bolesti hlavy podobné migréne, ktoré sa objavia po prvýkrát
- ak otehotniete
- ak sa u vás objavia prejavy krvnej zrazeniny, ako napr.:
- bolestivý opuch a začervenanie nôh
- náhla bolesť hrudníka
- ťažkosti s dýchaním

Viac informácií si pozrite v časti „Krvné zrazeniny v žile (trombóza)“.

**Poznámka:** Livial nie je antikoncepcia. Ak od vašej poslednej menštruácie uplynulo menej ako 12 mesiacov alebo máte menej ako 50 rokov, ešte stále môže byť potrebné, aby ste používali ďalšiu antikoncepciu na predchádzanie tehotenstva. Poradte sa so svojím lekárom.

## **HSL a rakovina**

### **Nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakovina sliznice maternice (rakovina endometria)**

U žien užívajúcich Livial sa vyskytli hlásenia a vykonali štúdie zvýšeného rastu buniek alebo rakoviny sliznice maternice. Riziko rakoviny sliznice maternice sa zvyšuje s dĺžkou užívania lieku.

### **Nepravidelné krvácanie**

Počas prvých 3 – 6 mesiacov užívania Livialu sa u vás môže objaviť nepravidelné krvácanie alebo kvapky krvi (špinenie).

Ak však nepravidelné krvácanie:

- trvá dlhšie ako prvých 6 mesiacov
- začne po tom, ako Livial užívate viac ako 6 mesiacov
- pretrváva dokonca aj po tom, ako ste ukončili užívanie Livialu,

**hneď ako to bude možné, navštívte svojho lekára.**

### **Rakovina prsníka**

Dôkazy naznačujú, že užívanie HSL obsahujúcej kombináciu estrogén-gestagén a prípadne tiež HSL obsahujúcej len estrogén, zvyšuje riziko rakoviny prsníka. Osobitné riziko závisí od toho, ako dlho užívate HSL. Dodatočné riziko sa objasní počas niekoľkých rokov. Na normálne hodnoty sa však vracia počas niekoľkých rokov (najviac 5 rokov) po ukončení liečby.

*Na porovnanie*

U žien užívajúcich Livial sa vyskytuje nižšie riziko ako u žien, ktoré užívajú kombinovanú HSL a porovnateľné riziko s HSL obsahujúcou len estrogén.

- **Pravidelne si kontrolujte svoje prsníky. Navštívte svojho lekára, ak spozorujete akékoľvek zmeny, ako napr.:**

- jamka alebo priehlbinka na koži

- zmeny na bradavke
- akékoľvek hrčky, ktoré môžete vidieť alebo nahmatať.

## **Rakovina vaječníkov**

Rakovina vaječníkov je zriedkavá – oveľa zriedkavejšia ako rakovina prsníka. Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogén-gestagén sa spája s mierne zvýšeným rizikom rakoviny vaječníkov. Riziko rakoviny vaječníkov sa mení s vekom. Napríklad u žien vo veku 50 až 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, približne u 2 žien z 2 000 bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaná rakovina vaječníkov. U žien, ktoré HSL užívali počas 5 rokov, pripadnú približne 3 prípady na 2 000 žien (t.j. približne 1 prípad navyše).

Pri užívaní Livialu je zvýšené riziko rakoviny vaječníkov podobné ako pri užívaní iných druhov HSL.

## **Účinok HSL na srdce a krvný obeh**

### **Krvné zrazeniny v žile (trombóza)**

Riziko vzniku **krvných zrazenín v žilách** je približne 1,3 až 3-násobne vyššie u žien užívajúcich HSL ako u žien, ktoré HSL neužívajú, najmä počas prvého roka jej užívania.

Krvné zrazeniny môžu byť závažné a ak sa zrazenina dostane do pľúc, môže spôsobiť bolesť v hrudníku, dýchavičnosť, mdlobu alebo dokonca smrť.

Pravdepodobnosť, že sa u vás objaví krvná zrazenina v žilách je väčšia s pribúdajúcim vekom a ak sa na vás vzťahuje ktorékoľvek z nasledujúceho. Informujte svojho lekára, ak sa na vás vzťahuje ktorákoľvek z nasledujúcich situácií:

- • ste tehotná alebo sa vám nedávno narodilo dieťa
- • užívate estrogény
- • nie ste schopná dlho chodiť kvôli rozsiahlej operácii, poraneniu alebo ochoreniu (pozri tiež časť 3 „Ak potrebujete podstúpiť operáciu“)
- • máte závažnú nadváhu (index telesnej hmotnosti BMI >30 kg/m<sup>2</sup>)
- • máte akýkoľvek problém so zrážaním krvi, ktorý je potrebné dlhodobo liečiť liekmi používanými na predchádzanie vzniku krvných zrazenín
- • mal niekedy ktokoľvek z vašich blízkych príbuzných krvnú zrazeninu v nohe, pľúcach alebo v inom orgáne
- • máte systémový lupus erythematosus (SLE)
- • máte rakovinu.

Prejavy krvnej zrazeniny si pozrite v časti „Prestaňte užívať Livial a okamžite navštívte lekára“.

#### *Na porovnanie*

U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívajú HSL, sa výskyt krvnej zrazeniny v žile počas obdobia 5 rokov dá očakávať v priemere u 4 až 7 žien z 1 000.

U žien vo veku 50 rokov, ktoré počas 5 rokov užívali HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén, to bude 9 až 12 prípadov z 1 000 žien (t.j. 5 prípadov navyše).

Pri užívaní Livialu je zvýšené riziko vzniku krvnej zrazeniny v žile nižšie ako u iných typov HSL.

### **Ochorenie srdca (srdcový záchvat)**

Neexistuje dôkaz o tom, že HSL alebo Livial predídu srdcovému záchvatu.

U žien starších ako 60 rokov, ktoré užívajú HSL obsahujúcu estrogén-gestagén je o niečo pravdepodobnejšie, že u nich vznikne ochorenie srdca ako u žien, ktoré neužívajú žiadnu HSL. Keďže riziko ochorenia srdca závisí výrazne od veku, počet prípadov ochorenia srdca kvôli užívaniu HSL obsahujúcej estrogén-gestagén je u zdravých žien krátko pred menopauzou veľmi nízky, ale s pokročilejším vekom sa riziko bude zvyšovať.

Neexistuje dôkaz, ktorý by naznačoval, že sa riziko infarktu srdca pri Liviale líši od rizika pri iných HSL.

#### *Cievna mozgová príhoda*

Nedávny výskum naznačuje, že HSL a Livial zvyšujú riziko vzniku cievnej mozgovej príhody. Toto zvýšené riziko sa pozorovalo predovšetkým u starších žien po menopauze vo veku nad 60 rokov.

#### *Na porovnanie*

U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívajú Livial, sa výskyt cievnej mozgovej príhody počas 5 rokov dá očakávať v priemere u 3 žien z 1 000. U žien vo veku 50 rokov, ktoré užívajú Livial, sa dá výskyt očakávať u 7 žien z 1 000 (t.j. 4 prípady navyše).

U žien vo veku 60 rokov, ktoré neužívajú Livial, sa výskyt cievnej mozgovej príhody počas 5 rokov dá očakávať v priemere u 11 žien z 1 000. U žien vo veku 60 rokov, ktoré užívajú Livial, sa dá výskyt očakávať u 24 žien z 1 000 (t.j. 13 prípadov navyše).

### **Iné ochorenia**

HSL nepredchádza strate pamäti. U žien, ktoré začnú užívať HSL po 65. roku existuje určitý dôkaz o vyššom riziku straty pamäti. Poradte sa so svojím lekárom.

## Iné lieky a Livial

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok Livialu. To môže viesť k nepravidelnému krvácaniu. Platí to pre nasledujúce liečivá:

- liečivá proti **zrážaniu krvi** (ako napr. warfarín)
- liečivá na **epilepsiu** (ako napr. fenobarbital, fenytoín a karbamazepín)
- liečivá na **tuberkulózu** (ako napr. rifampicín)
- rastlinné prípravky obsahujúce **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*).

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## Livial a jedlo a nápoje

Počas užívania Livialu môžete jesť a piť ako zvyčajne.

## Tehotenstvo a dojčenie

Livial sa používa len u žien po menopauze. Ak otehotniete, prestaňte užívať Livial a kontaktujte svojho lekára.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pokiaľ je známe, Livial nemá vplyv na pozornosť a schopnosť sústrediť sa.

## Livial obsahuje laktózu

Tablety Livial obsahujú laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### 3. Ako užívať Livial

Livial je určený na užívanie ústami. Užívajte jednu tabletu denne. Tabletou prehltajte a zapite malým množstvom vody alebo iného nápoja. Tabletou užite každý deň v rovnakom čase.

Blistre Livialu sú označené jednotlivými dňami v týždni. Užívanie začnite tabletou označenou príslušným dňom v týždni. Napríklad, ak je pondelok, užite tabletu označenú ako pondelok v hornom rade na blistri. Ďalej pokračujte podľa dní, až kým blister nie je prázdny. Nový blister začnite užívať na druhý deň. Medzi jednotlivými blisterami alebo baleniami nerobte prestávku.



Livial sa nemá užívať počas dvanástich mesiacov po poslednej prirodzenej menštruácii. Pokiaľ sa Livial užije skôr, môže to zvýšiť možnosť nepravidelného vaginálneho krvácania.

Na liečbu vašich príznakov sa lekár bude snažiť predpísať vám najnižšiu dávku na čo najkratšie potrebné obdobie. Ak máte pocit, že táto dávka je príliš silná alebo je príliš slabá, porozprávajte sa so svojim lekárom.

### **Ak užijete viac Livialu, ako máte**

Ak ste užili viac Livialu, ako máte, okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak niekto užije príliš veľa tabliet, nie je to dôvod na vážne obavy. Ihneď to však oznámte svojmu lekárovi. Prejavy predávkovania zahŕňajú nevoľnosť, vracanie a krvácanie z pošvy.

### **Ak zabudnete užiť Livial**

Ak zabudnete užiť tabletu, užite ju hneď, ako si spomeniete, pokiaľ s užitím nemeškáte viac ako 12 hodín. Pokiaľ meškáte viac ako 12 hodín, dávku jednoducho vynechajte.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané dávky.

### **Ak potrebujete podstúpiť operáciu**

Ak plánujete podstúpiť operáciu, povedzte chirurgovi, že užívate Livial. Možno bude potrebné, aby ste približne 4 až 6 týždňov pred operáciou prestali užívať Livial, aby sa znížilo riziko vzniku krvnej zrazeniny (pozri časť 2 „Krvné zrazeniny v žile“). Opýtajte sa svojho lekára, kedy môžete opäť začať užívať Livial.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledujúce ochorenia sa častejšie hlásia u žien užívajúcich HSL, v porovnaní so ženami, ktoré neužívajú HSL:

- rakovina prsníka
- nezvyčajný rast alebo rakovina sliznice maternice (hyperplázia alebo rakovina endometria)
- rakovina vaječníkov
- krvné zrazeniny v žilách nôh alebo v pľúcach (žilová tromboembólia)

- ochorenie srdca
- cievna mozgová príhoda
- pravdepodobná strata pamäti, ak sa s HSL začne vo veku viac ako 65 rokov.

Viac informácií o týchto vedľajších účinkoch si pozrite v časti 2.

Časté vedľajšie účinky pozorované v klinických štúdiách (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) boli:

- krvácanie z pošvy alebo špinenie
- bolesť brucha
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- bolesť prsníkov
- neprirodzený rast ochlpenia
- vaginálne príznaky, ako sú výtok, svrbenie a podráždenie.

Menej častým vedľajším účinkom (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) bolo akné.

Iné vedľajšie účinky pozorované po uvedení lieku Livial na trh boli:

- závrat, bolesť hlavy, migréna, depresia
- vyrážka alebo svrbenie
- poruchy zraku
- žalúdočno-črevná nevoľnosť
- zadržiavanie tekutín
- bolesť kĺbov, bolesť svalov
- zmeny v činnosti pečene.

U žien užívajúcich Livial bola hlásená rakovina prsníka a zvýšený rast buniek alebo rakovina sliznice maternice.

Ak sa vyskytne krvácanie z pošvy alebo špinenie, alebo ak sa niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov stane nepríjemným alebo pretrváva, oznámte to svojmu lekárovi.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené pri iných HSL:

- ochorenie žlčníka
- rôzne poruchy kože:
- zmena farby pokožky, najmä na tvári alebo krku známe ako „tehotenské škvrny“ (chloazma)
- bolestivé červené kožné uzlíky (nodózný erytém)
- vyrážka so začervenaním alebo rankami v tvare terča (multiformný erytém).

## Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### 5. Ako uchovávať Livial

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### Čo Livial obsahuje

- Liečivo je tibolón.
- Ďalšie zložky sú zemiakový škrob, monohydrát laktózy, askorbylpalmitát a magnéziumstearát.

#### Ako vyzerá Livial a obsah balenia

Livial, 2,5 mg, tablety sú biele a označené „MK“ nad číslom „2“ na jednej strane a „Organon\*“ na druhej strane.

Balené sú do papierových škatúl s jedným alebo tromi blistermi po 28 tabliet.

#### Viac o Liviale

Najdôležitejšie prirodzené ženské pohlavné hormóny sú estrogén a progesterón. Tieto hormóny sú nevyhnutné pre normálny pohlavný vývoj a činnosť organizmu žien a zohrávajú dôležitú úlohu pri kontrole menštruačného cyklu. Estrogény majú tiež významnú úlohu pri tvorbe kostí. Kostí sa tvoria v mladosti a maximálna kostná hmota sa dosahuje vo veku 20 – 30 rokov. Po tomto veku dochádza k úbytku kostnej hmoty, najprv pomaly, no v neskoršom období života sa proces úbytku kostnej hmoty

zrýchľuje, predovšetkým po prechode. Prechod alebo menopauza je obdobie (zvyčajne okolo 50. roku života), kedy vaječníky postupne prestávajú tvoriť estrogény. Pokiaľ sa pred menopauzou vaječníky chirurgicky odstránia (ovariektómia), dochádza k veľmi prudkému poklesu tvorby hormónov.

Znížená tvorba hormónov často vedie k dobre známym klimakterickým príznakom, ako sú návaly horúčavy a nočné potenie. Nedostatok pohlavných hormónov môže tiež spôsobiť, že sliznica pošvy je tenká a suchá. V dôsledku toho môže byť pohlavný styk bolestivý a častejšie sa môžu vyskytovať vaginálne infekcie. Tieto problémy sú u niektorých žien sprevádzané zmenami nálady, nervozitou, depresiami, podráždenosťou a stratou sexuálnej túžby.

Problém, ktorý často zostáva nepovšimnutý, je zrýchlený proces úbytku kostnej hmoty vo veku okolo menopauzy a po nej. Kostí sa postupne stávajú krehkejšími a ľahšie sa môžu zlomiť (osteoporóza), platí to najmä pre kosti chrbtice, bedier a zápästia. Osteoporóza môže tiež spôsobiť bolesť chrbta, zníženie telesnej výšky a ohnutý chrbát.

Livial obsahuje tibolón, liečivo, ktoré má priaznivé účinky na rôzne tkanivá v tele, ako je mozog, pošva a kosti. Zmierňuje príznaky menopauzy, ako sú návaly horúčavy a nočné potenie. Má priaznivý vplyv na sliznicu pošvy a priaznivý účinok na náladu a sexuálnu túžbu. Livial môže tiež pozastaviť proces úbytku kostnej hmoty, ku ktorému dochádza v kostiach chrbtice, bedier a zápästia. Na rozdiel od iných HSL, Livial nestimuluje sliznicu maternice. Liečba liekom Livial preto nevedie k mesačnému vaginálnemu krvácaniu.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holandsko

### **Výrobca**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, AB Oss, 5349 Holandsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v júni 2018.**

---

