

|       |  |                    |
|-------|--|--------------------|
| © Iné | ✓ <b>LADYBON tbl 84 (3x28) x2,5 mg</b> | ⊖ Možno<br>vydávať |
|-------|--|--------------------|

Dispenza?ný protokol 6.D

**Interné údaje:**

|                         |                            |
|-------------------------|----------------------------|
| Dátum ostatnej revízie: | <b>2019-05-28 18:27:04</b> |
| Interné číslo záznamu:  | <b>1588</b>                |

**Registračné informácie:**

|                               |                                |
|-------------------------------|--------------------------------|
| Aplikačná forma:              | <b>tablety</b>                 |
| Registračné číslo produktu:   | <b>54/0457/06-S</b>            |
| Kód štátnej autority (ŠÚKL):  | <b>36927</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>10/2006</b>                 |
| Cena orientačne [€]:          |                                |

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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2015/01500-Z1B

**Súhrn charakteristických VLASTNOSTÍ lieku**

**1. názov lieku**

LADYBON

2,5 mg tablety

**2. kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

Každá tableta obsahuje 2,5 mg tibolónu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6. 1.

**3. Lieková forma**

Tableta.

Biele až takmer biele ploché okrúhle tablety s vyrazeným “”na jednej strane.

**4. Klinické údaje**

**4.1 Terapeutické indikácie**

- Liečba symptómov nedostatku estrogénov u žien, ktoré sú aspoň 1 rok po poslednej menštruácii.
- Prevencia osteoporózy u žien po menopauze s vysokým rizikom vzniku zlomenín

a s intoleranciou alebo kontraindikáciou iných liekov schválených na prevenciu osteoporózy (pozri tiež časť 4.4).

U všetkých žien je nutné dôkladne zhodnotiť všeobecné riziká individuálne, zvlášť u žien vo veku nad 60 rokov, a je potrebné uvažovať o vzniku rizika náhlej cievnej mozgovej príhody (pozri časti 4.4 a 4.8).

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Užíva sa jedna tableta denne. U starších pacientok nie je potrebná úprava dávkovania.

Tablety sa prehltajú s malým množstvom vody alebo iného nápoja, najlepšie každý deň v rovnakom čase.

K liečbe LADYBONOM sa nepridáva samostatný gestagén.

Na začatie a pokračovanie liečby príznakov menopauzy sa musí použiť najnižšia účinná dávka na čo najkratší možný čas (pozri tiež časť 4.4).

Začiatok liečby LADYBONOM

V prípade prirodzenej menopauzy majú ženy začať liečbu LADYBONOM 12 mesiacov po poslednom prirodzenom krvácaní. V prípade chirurgicky vyvolanej menopauzy sa môže liečba LADYBONOM začať okamžite.

Každé nepravidelné alebo neočakávané vaginálne krvácanie, či už počas HST alebo bez nej, treba vyšetriť ešte pred začiatkom liečby tibolónom so zreteľom na vylúčenie malignity (pozri časť 4.3).

Prechod zo sekvenčného alebo kontinuálne kombinovaného lieku hormonálnej substitučnej terapie (HST)

Pri prechode zo sekvenčného HST lieku treba začať liečbu LADYBONOM hneď na druhý deň po ukončení predchádzajúceho liečebného cyklu. Pri prechode z kontinuálneho kombinovaného lieku HST sa liečba LADYBONOM môže začať kedykoľvek.

Pred začiatkom podávania tibolónu je potrebné vyšetriť ženu s akýmkoľvek nepravidelným alebo neočakávaným vaginálnym krvácaním, buď s HST alebo bez nej, pre ktoré neexistuje jasné vysvetlenie (pozri časť 4.3).

Vynechanie tablety

Vynechanú tabletu musí pacientka užiť hneď, ako si spomenie, pokiaľ neuplynulo viac

ako 12 hodín od jej plánovaného užitia. V opačnom prípade má vynechanú tabletu vynechať a nasledujúcu dávku užiť vo zvyčajnom čase. Vynechanie tablety môže zvýšiť pravdepodobnosť prienikového krvácania a špinenia.

### **4.3 Kontraindikácie**

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- tehotenstvo;
- dojčenie;
- známy, v anamnéze alebo suspektný karcinóm prsníka – tibolón zvyšoval riziko opätovného výskytu karcinómu prsníka v placebom kontrolovaných skúškach;
- známy alebo suspektný estrogén-dependentný malígny nádor (napr. karcinóm endometria);
- nediagnostikované krvácanie z genitálií;
- neliečená hyperplázia endometria;
- predchádzajúca idiopatická alebo aktuálna venózna tromboembólia (hlboká flebotrombóza alebo pľúcna embólia);
- známe trombofilné poruchy ( napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4);
- aktívne alebo nedávne arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angina pectoris, infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak);
- akútne ochorenie pečene alebo anamnéza ochorenia pečene, pokiaľ sa pečeňové testy nevrátia k normálu;
- porfýria.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

- Na liečbu postmenopauzálnych symptómov HST sa používa len vtedy, ak tieto symptómy negatívne ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch je potrebné starostlivé posúdenie rizík a prínosov aspoň raz do roka, pričom v liečbe sa môže pokračovať len vtedy, ak jej prínos prevažuje nad rizikom.
- Dôkazy vzhľadom na riziká spojené s HST v liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Avšak vzhľadom k nízkej úrovni absolútneho rizika u mladších žien pomer prínosov a rizík pre tieto ženy môže byť výhodnejší ako u starších žien.
- Riziko cievnej mozgovej príhody, karcinómu prsníka a u žien s intaktnou

maternicou karcinómu endometria (pozri nižšie a časť 4.8) je potrebné starostlivo zvážiť u každej ženy na základe jej individuálnych rizikových faktorov a vziať na vedomie frekvenciu a charakteristiku oboch nádorových ochorení a mozgovej porážky z hľadiska ich odpovede na liečbu, morbiditu a mortality.

#### Lekárske vyšetrenie/sledovanie

- Pred začatím a opätovným začatím HST je potrebné zistiť úplnú osobnú a rodinnú anamnézu. Pri lekárskej prehliadke (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) je nutné zamerať sa na tieto údaje, na kontraindikácie a špeciálne upozornenia.
- Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvenciu a povahu treba prispôbiť konkrétnej žene. Ženy je potrebné poučiť o tom, ktoré zmeny v prsníkoch musia oznámiť svojmu lekárovi, resp. zdravotnej sestre (pozri nižšie – Karcinóm prsníka). Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografia, je potrebné vykonávať v súlade s aktuálnymi skriningovými postupmi a upraviť podľa klinických potrieb konkrétnej pacientky.

#### Stavy vyžadujúce sledovanie

Ak sa vyskytuje ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov alebo sa vyskytli už skôr a/alebo sa zhoršili počas tehotenstva alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby, je potrebné pacientku starostlivo sledovať. Treba zobrať do úvahy, že sa tieto stavy môžu znovu objaviť alebo zhoršiť počas liečby tibolónom, najmä:

- leiomyóm (maternicové myómy) alebo endometrióza;
- rizikové faktory pre tromboembolické poruchy (pozri nižšie);
- rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. dedičný karcinóm prsníka u prvostupňového príbuzného;
- hypertenzia;
- pečňové poruchy (napr. adenóm pečene);
- diabetes mellitus s angiopatiou alebo bez nej;
- cholelitiáza;
- migréna alebo (silné) bolesti hlavy;
- systémový lupus erythematosus;

- hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie);
- epilepsia;
- astma;
- otoskleróza.

### Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba sa má prerušiť v prípade, že sa zistili kontraindikácie a v nasledujúcich situáciách:

- žltička alebo zhoršenie funkcie pečene;
- významné zvýšenie krvného tlaku;
- novovzniknuté migrenózne bolesti hlavy;
- gravidita.

### Karcinóm endometria

- Údaje získané z dvoch randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaní sú rozporuplné, no pozorovacie štúdie konzistentne ukazujú, že ženy, ktorým sa predpisuje tibolón v bežnej klinickej praxi, majú zvýšené riziko diagnostikovania karcinómu endometria (pozri časť 4.8). V týchto štúdiách sa riziko zvyšovalo s dĺžkou liečby. Tibolón zvyšuje hrúbku endometria, čo potvrdzujú merania transvaginálnym ultrazvukom.
- Počas prvých mesiacov liečby sa môže vyskytnúť prienikové krvácanie alebo špinenie (pozri časť 5.1). Pacientky je potrebné poučiť o tom, aby svojmu lekárovi oznámili akékoľvek prienikové krvácanie alebo špinenie, ktoré trvá po 6 mesiacoch liečby, ktoré sa objaví po tomto čase alebo ktoré pretrváva aj po ukončení liečby. Ženy sa musia podrobiť gynekologickému vyšetreniu, vrátane biopsie z endometria, na vylúčenie karcinómu endometria.

### Karcinóm prsníka

- Dôkazy ohľadne karcinómu prsníka v súvislosti s užívaním tibolónu nie sú preukazné. V štúdií Million Women Study (MWS) sa zistilo významne zvýšené riziko karcinómu prsníka spojené s užívaním dávky 2,5 mg. Toto riziko bolo

evidentné v priebehu pár rokov užívania, zvyšuje sa s dĺžkou liečby a vracia sa na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých (najviac piatich) rokov po ukončení liečby (pozri časť 4.8). Tieto výsledky neboli potvrdené v štúdií využívajúcej výskumnú databázu všeobecných lekárov (General Practitioners Research Database /GPRD/).

### Karcinóm vaječníka

- V štúdií Million Women Study sa zistilo, že relatívne riziko karcinómu vaječníka spojené s užívaním tibolónu je podobné ako riziko spojené s užívaním iných typov HST.
- Karcinóm vaječníka je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka. Dlhodobé (najmenej 5-10 rokov) užívanie HST obsahujúcej len estrogény bolo spojené s mierne zvýšeným rizikom karcinómu vaječníka (pozri časť 4.8). Niektoré štúdie vrátane štúdie WHI naznačujú, že dlhodobé užívanie kombinovaných HST môže mať podobné alebo mierne nižšie riziko (pozri časť 4.8).

### Venózna tromboembólia

- V epidemiologickej štúdií využívajúcej databázu Veľkej Británie bolo riziko VTE (venóznym tromboembolizmus) spojené s užívaním tibolónu nižšie ako riziko spojené s užívaním konvečnej HST, ale len malá časť žien boli aktuálne užívateľky tibolónu a nemožno vylúčiť malé zvýšenie rizika v porovnaní so ženami, ktoré neužívali tibolón.
- HST je spojená s 1,3 až 3-násobným rizikom vzniku VTE, t.j. hlbokkej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takejto príhody je pravdepodobnejší v prvom roku užívania HST ako neskôr (pozri časť 4.8).
  - Pacientky so zistenými trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HST môže toto riziko ešte zvýšiť. HST je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
  - Všeobecne uznávané rizikové faktory pre VTE zahŕňajú použité estrogénov, vyšší vek, závažnejší chirurgický zákrok, dlhšiu imobilizáciu, obezitu ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistuje žiadny jednotný názor na možnú úlohu kŕčových žíl pri VTE. Rovnako ako u všetkých pacientok po operácii, je potrebné zvažovať profylaktické opatrenia, aby sa zabránilo vzniku VTE po operácii. Ak sa po plánovanom chirurgickom zákroku predpokladá dlhšie trvajúca imobilizácia, odporúča sa dočasné prerušenie HST 4 až 6 týždňov pred operáciou. Liečba by sa nemala obnoviť skôr, ako je žena úplne mobilná.

- U žien, ktoré nemajú osobnú anamnézu VTE ale majú anamnézu trombózy u prvostupňového príbuzného v mladom veku, sa môže navrhnúť vyšetrenie po dôkladnom poradenstve ohľadom jeho obmedzení (pomocou vyšetrenia sa identifikuje len časť trombofilných porúch). Ak sa identifikuje trombofilná porucha, ktorá je odlišná od trombózy u rodinných príslušníkov alebo, ak je porucha „ťažká“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia defektov) je HST kontraindikovaná.
- U žien chronicky liečených antikoagulanciami je potrebné starostlivo zvážiť pomer prínosov a rizík používania HST.
- Ak sa VTE vyvinie po začatí liečby, liek sa musí prestať podávať. Pacientky treba informovať, aby ihneď kontaktovali ošetrojúceho lekára, ak majú podozrenie na možné príznaky tromboembólie (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť v hrudníku, dýchavičnosť).

### Ischemická choroba srdca (ICHS)

- Neexistuje dôkaz z randomizovaných kontrolovaných skúšaní ochrany pred infarktom myokardu u žien s existujúcou ICHS alebo bez nej, ktoré užívali kombinovanú estrogén-gestagénovú alebo len estrogénovú HST. V epidemiologickej štúdii využívajúcej GPRD nebol nájdený žiadny dôkaz ochrany pred infarktom myokardu u žien po menopauze, ktoré užívali tibolón.

### Ischemická cievna mozgová príhoda

- Tibolón zvyšuje riziko cievnej mozgovej príhody od prvého roku liečby (pozri časť 4.8). Základné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody je väčšmi závislé od veku a účinok tibolónu sa zvyšuje s vekom.

### Iné stavy

- Tibolón nie je určený na použitie ako antikoncepcia.
- Liečba tibolónom vedie k dávkovo závislému poklesu HDL-cholesterolu (od 16,7 % s dávkou

od 1,25 mg do 21,8 % s dávkou 2,5 mg počas dvoch rokov). Zároveň klesá hladina celkových triglyceridov a lipoproteínov. Pokles hladiny celkového cholesterolu a VLDL nezávisel od veľkosti dávky. Hladina LDL ostala nezmenená. Klinické dôsledky týchto zistení nie sú známe.

- Estrogény môžu mať za následok retenciu tekutín, preto treba pacientky s poruchou funkcie obličiek alebo so srdcovým ochorením starostlivo sledovať.
- Ženy s už existujúcou hypertriglyceridémiou treba starostlivo sledovať pri estrogénovej alebo hormonálnej substitučnej terapii, pretože boli hlásené



zriedkavé prípady výrazného zvýšenia hladiny triglyceridov v plazme a následný vývoj pankreatitídy pri liečbe týchto žien estrogénmi.

- Liečba tibolónom má za následok veľmi mierne zníženie hladiny globulínu, ktorý viaže hormóny štítnej žľazy (thyroid binding globulin, TBG) a celkového T4. Hladiny celkového T3 zostávajú nezmenené. Tibolón znižuje hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny (sex-hormone-binding globulin, SHBG), zatiaľ čo hladina globulínu viažuceho kortikoidy (corticoid-binding globulin, CBG) a voľného kortizolu je nezmenená.
- Použitím HST nedôjde k zlepšeniu kognitívnych funkcií. Existujú určité dôkazy o zvýšení rizika nožnej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálnu kombinovanú HST alebo len estrogénu HST po dosiahnutí 65 rokov. Nie je známe, či sa tieto závery dajú aplikovať aj na mladšie ženy po menopauze alebo na iné typy HST.

**Tento liek obsahuje laktózu.** Pacientky so zriedkavými dedičnými poruchami, ako je intolerancia galaktózy, deficienciou laktázy alebo poruchou absorpcie glukózy a galaktózy, nesmú užívať tento liek.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Tibolón môže zvyšovať fibrinolytickú aktivitu, a teda môže zosilniť účinky antikoagulancií. Tento účinok sa zaznamenal pri podávaní warfarínu. Opatrnosť je nutná pri súčasnom podávaní antikoagulancií, najmä keď sa začína alebo ukončuje súbežná liečba tibolónom.

Štúdie *in vivo* preukázali, že súčasná liečba s tibolónom mierne ovplyvňuje farmakokinetiku midazolamu – substrát cytochrómu P450 3A4. Vzhľadom na tento údaj je možné očakávať interakcie s ďalšími liekmi, ktoré sú substrátom CYP3A4. Klinický význam je však závislý od farmakologických a farmakokinetických vlastností konkrétneho substrátu.

Látky, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4, ako sú barbituráty, karbamazepín, hydantoíny a rifampicín, môžu zvýšiť metabolizmus tibolónu, a tým 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**

Podávanie tibolónu je kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3). Ak počas liečby tibolónom pacientka otehotnie, liečbu je nutné okamžite ukončiť. Klinické údaje o expozícii tibolónu počas gravidity nie sú dostupné. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Podávanie tibolónu je kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3).

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

Tibolón nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

V tejto časti sa opisujú nežiaduce účinky zaznamenané v 21 placebom kontrolovaných štúdiách (vrátane štúdie LIFT), v ktorých 4 079 žien užívalo terapeutické dávky (1,25 mg, resp. 2,5 mg) tibolónu a 3 476 žien užívalo placebo. Trvanie liečby v týchto štúdiách sa pohybovalo v rozmedzí 2 mesiacov až 4,5 roka. V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce účinky, ktorých výskyt bol štatisticky významne vyšší pri užívaní tibolónu ako pri užívaní placeba.

#### **Tabuľka 1 Nežiaduce účinky tibolónu**

| <b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b> | <b>Časté</b><br>≥ 1/100 až < 1/10 | <b>Menej časté</b><br>≥ 1/1 000 až < 1/100 |
|--|-----------------------------------|--|
| Poruchy gastrointestinálneho traktu            | bolesti v podbruší                | -  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva              | hypertrichóza                     | akné                                       |