

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Livial (Ливиал) 2,5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg тиболон (*tibolone*).
За помощните вещества, вж. т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

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

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Показания

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

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

4.2 Дозировка и метод на приложение

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

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

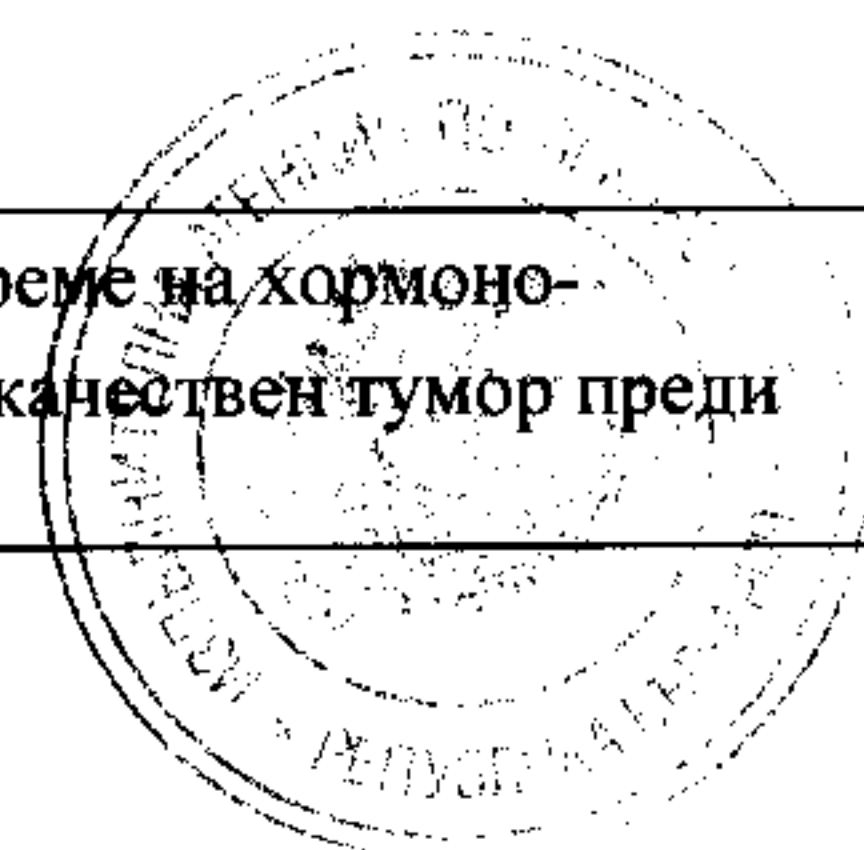
При лечение с Livial не трябва да се прилага допълнително прогестерон.

Начало на лечението с Livial

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

Всяко нередовно/непредвидено вагинално кървотечение, независимо дали по време на хормонозаместителна терапия (ХЗТ) или не, трябва да се изследва, за да се изключи злокачествен тумор преди започването на Livial (вж. точка 4.3).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-4332, 27.02.09
Състав	22/16.09.08



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

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

Пропуснатата таблетка

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

4.3 Противопоказания

- Бременност и кърмене
- Минала анамнеза за суспектен или установен карцином на гърдата
- Установени или суспектни злокачествени естроген-зависими тумори (напр. тумор на ендометриума)
- Неизяснено влагалищно кървотечение
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Минала анамнеза за идиопатична венозна тромбоемболия или настояща венозна тромбоемболия (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм)
- Всяка анамнеза за артериален тромбоемболичен процес (напр. ангина пекторис, миокарден инфаркт, инсулт или микроинсулт)
- Минала или настояща анамнеза за остро чернодробно заболяване, при което изследванията на чернодробните функции не са се възстановили до нормалните стойности
- Установена свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества
- Порфирия

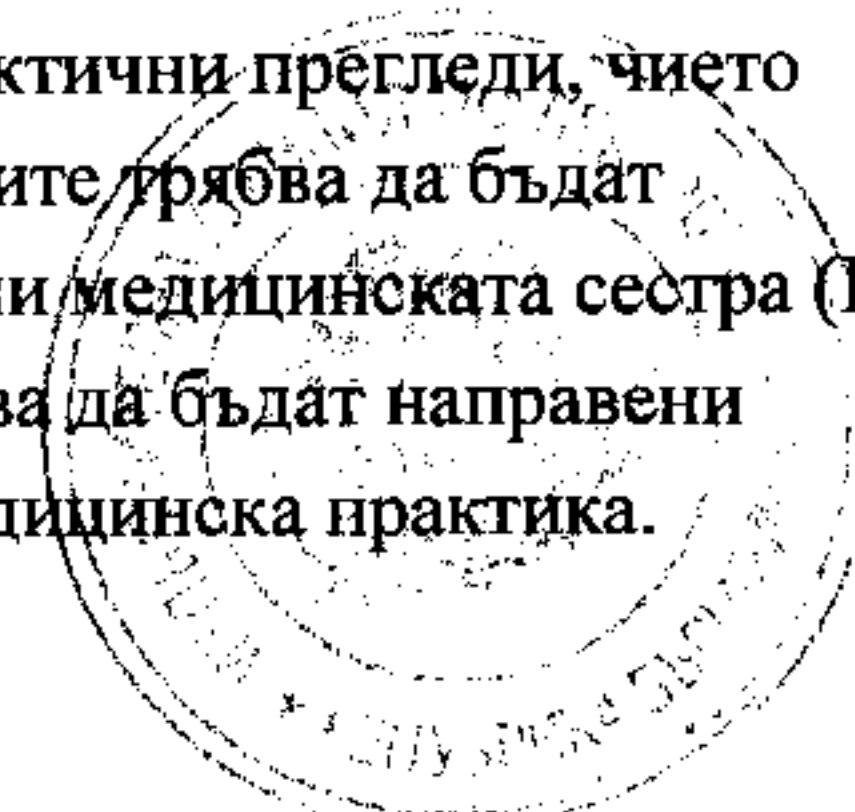
4.4 Специални предупреждения и мерки при употреба

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

Рискът от инсулт, от рак на гърдата и, при жени със запазена матка, рискът от карцином на ендометриума (виж по-долу и точка 4.8) трябва да бъде внимателно преценен за всяка жена, според индивидуални рискови фактори, имайки предвид честотата и характеристиките на тези два вида карцином и на инсулт, както и от гледна точка на лечение, заболяемост и смъртност.

Медицински преглед/проследяване на състоянието

Преди започване или повторно прилагане на ХЗТ, трябва да се снесе пълна медицинска и фамилна анамнеза на пациентката. Анамнезата, заедно с противопоказанията и предупрежденията за употреба на медикамента, трябва да бъдат отправна точка за медицинските прегледи (вкл. на таза и гърдите на пациентката). По време на лечението се препоръчват периодични профилактични прегледи, чието естество и честота варират в зависимост от конкретния пациент. Пациентките трябва да бъдат инструктирани за какви промени в гърдите трябва да съобщят на лекаря или медицинската сестра (Виж “Рак на гърдата” по-долу). Изследвания, включително и мамография, трябва да бъдат направени съгласно клиничните нужди на пациентката и общоприетата в момента медицинска практика.



Състояния, изискващи наблюдение

- При наличие или минала анамнеза за посочените по-долу състояния, или ако по време на минала бременност или минала терапия с хормони е наблюдавано влошаване в протичането им, пациентката трябва да бъде под постоянно наблюдение. Необходимо е да се има предвид, че посочените по-долу състояния могат да се появят отново или да се влошат в резултат на лечението с Livial, и по-специално:
 - Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
 - Минала анамнеза или наличие на рискови фактори за тромбоемболични нарушения (виж по-долу)
 - Наличие на рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. първа степен наследственост за рак на гърдата
 - Високо кръвно налягане
 - Чернодробни нарушения (напр. чернодробен аденом)
 - Захарен диабет със или без съдови усложнения
 - Холелитиаза
 - Мигрена или (тежко) главоболие
 - Системен lupus erythematosus
 - Минала анамнеза за ендометриална хиперплазия (виж по-долу)
 - Епилепсия
 - Астма
 - Отосклероза

Причини за незабавно прекратяване на терапията:

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

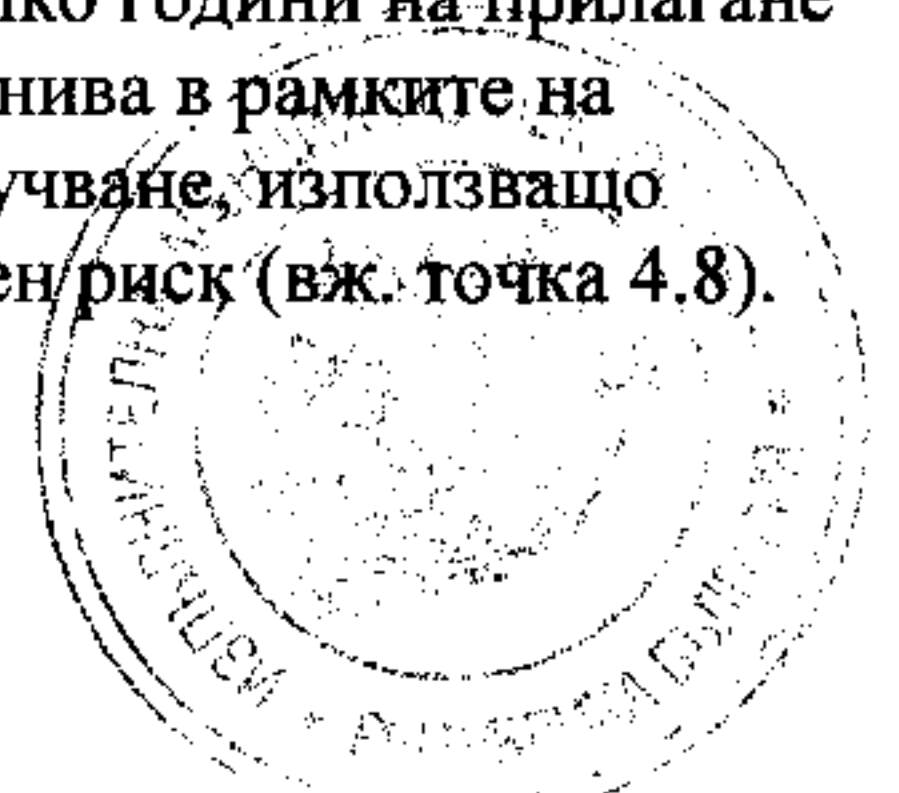
- Жълтеница или влошаване функциите на черния дроб
- Значително покачване на кръвното налягане
- Нова поява на главоболие, наподобяващо мигрена

Ендометриален рак

- Наличните данни от клинични проучвания са противоречиви, обаче проучвания за наблюдение показват, че жени, на които е предписан тиболон в нормална клинична практика, могат да имат повишен риск от поставяне на диагноза ендометриален рак. Рискът се повишава с продължителността на прилагане на лекарствения продукт, но няма значително повишаване по време на първите 2-3 години на прилагане (вж. точка 4.8). Тиболон увеличава дебелината на ендометриума, измерена с трансвагинален ултразвук.
- През първите няколко месеца от лечението може да се наблюдават пробивни кръвотечения или зацапвания (виж точка 5.1). Пациентките трябва да бъдат посъветвани да съобщават на своя лекар, ако кръвотеченията не престанат дори и 6 месеца след началото на терапията, ако се появят за първи път тогава или продължават и след като лечението е било прекратено. Пациентките трябва да бъдат насочени за гинекологична консултация, която може да включва ендометриална биопсия за изключване на злокачествени образувания на ендометриума.

Рак на гърдата

Данните по отношение на рак на гърдата, свързан с тиболон, не са категорични. Изследването на Милион Жени (Million Women Study, MWS) установява значително повишаване на риска от рак на гърдата, свързан с прилагането на дози от 2,5 mg. Рискът се проявява след няколко години на прилагане и се увеличава с продължителността на приемане, като се връща към нормални нива в рамките на няколко (най-много пет) години след преустановяване на лечението. Обаче проучване, използващо базата данни General Practitioners' Research Database (GPRD), не показва повишен риск (вж. точка 4.8).



Венозна тромбоемболия

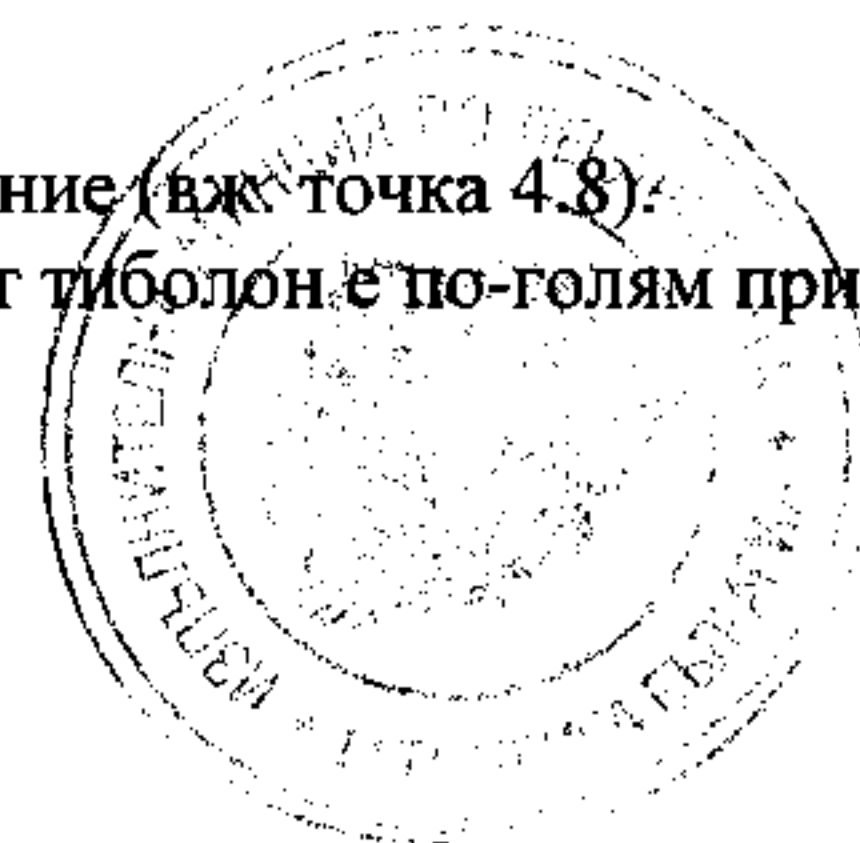
- Моноестрогенната или комбинираната естроген-прогестаген ХЗТ се асоциира с по-висок относителен риск за развитие на венозна тромбоемболия, а именно дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия. При едно рандомизирано клинично проучване, както и при епидемиологични проучвания се установява двойно и тройно по-висок риск от обичайния при пациентки, приемащи ХЗТ. Изчислено е, че при жени на възраст 50-59 години, които не приемат ХЗТ, на всеки 5 години случаите на поява на венозна тромбоемболия са средно 3 на 1000, а тези при жени на възраст 60-69 години – 8 на 1000. Изчислено е, че при здрави жени на възраст 50-59 години, приемащи ХЗТ в продължение на 5 години, броят на допълнително установените случаи на венозна тромбоемболия на всеки 5 години е между 2 и 6 (най-често 4) на 1000 жени, а тези при жени на възраст 60-69 години – между 5 и 15 (най-често 9) на 1000 пациентки. Появата на болестта в тези случаи е по-вероятна през първата година на ХЗТ отколкото по-късно в процеса на лечението. Не е известно дали Livial се асоциира със същия риск.
- Общоприети рискови фактори за развитие на венозна тромбоемболия включват минала или фамилна анамнеза за заболяването, значително наднормено тегло (индекс на телесна маса $> 30 \text{ kg/m}^2$), както и системен lupus erythematosus. Няма консенсусно мнение по въпроса за възможната връзка между наличието на разширени вени и появата на венозна тромбоемболия.
- Пациентки с минала анамнеза за ВТЕ или настояща анамнеза за тромбофилични състояния са с повишен риск за венозен тромбемболизъм. Употребата на ХЗТ може да увеличи този риск. За да бъде изключена възможността за тромбофилично предразположение при пациентката, трябва да се проучат задълбочено минала и особено утежнена фамилна анамнеза за тромбемболизъм или повтарящи се спонтанни аборти. Докато не бъде направена пълна оценка на тромбофиличните фактори или не бъде започнато антикоагулантно лечение, прилагането на ХЗТ при тези пациентки е противопоказано. При жени, които вече приемат антикоагуланти, е необходимо да се направи внимателна оценка на ползите и възможните рискове при прием на ХЗТ.
- Рискът от венозна тромбоемболия може временно да нарасне в случаи на продължително обездвижване, сериозна травма или след операция. Както при всички други пациенти непосредствено след операция, трябва да бъде обърнато специално внимание на профилактичните мерки за предотвратяване на възможна поява на следоперативна венозна тромбоемболия. Ако след операция, (особено на коремната област или долните крайници) се очаква продължително обездвижване, се препоръчва да се обмисли временно преустановяване на ХЗТ от 4 до 6 седмици предварително, ако е възможно. Лечението не бива да бъде подновявано преди пълното раздвижване на пациентката.
- Ако венозна тромбоемболия се появи след започване на лечението, ХЗТ трябва да бъде преустановена. Пациентките трябва да уведомят незабавно своя лекар, ако установят някой от възможните симптоми на венозна тромбоемболия (например болезнено подуване на краката, внезапна болка в гърдите, диспнея).

Заболяване на коронарните артерии

- Рандомизирани, контролирани клинични проучвания не доказват наличие на положителен сърдечно-съдов ефект при прилагане на комбинирани препарати с конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат. Две мащабни клинични проучвания (WHI, HERS: Изследване за Сърцето и Естроген/Прогестин Заместителната Терапия) установиха вероятно повишаване на сърдечно-съдовия риск през първата година на лечението и липса на ползотворно повлияване. За други продукти на ХЗТ се разполага единствено с ограничена информация от рандомизирани, контролирани клинични проучвания, изследващи ефекта върху заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдови заболявания. Затова не може да се определи със сигурност дали направените изводи са приложими и за други продукти за ХЗТ.

Инсулт

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



Овариален карцином

- В някои епидемиологични проучвания сред хистеректомирани жени, продължителната употреба на моно-естрогенни препарати за ХЗТ (минимум 5-10 години) се асоциира с повишен риск от овариален карцином. Не е установено дали продължителната употреба на комбинирана ХЗТ води до различен риск.

Други състояния

- Пациенти с редки наследствени нарушения на галактозна нетолерантност, Lapp лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.
- Livial не е предназначен за контрацептивно приложение.
- Лечението с Livial има за резултат значително дозо-зависимо понижаване на HDL-холестерола (от -16,7% при доза от 1,25 mg до -21,8% при доза от 2,5 mg след 2 години). Общите нива на триглицериди и липопротеин(а) също бяха понижени. Намалването в общия холестерол и VLDL-C нивата не беше дозо-зависимо. Нивата на LDL-C бяха непроменени. Клиничното значение на тези открития все още не е известно.
- Естрогените могат да причинят задържане на течности и затова пациентките със сърдечни или бъбречни проблеми трябва да бъдат внимателно наблюдавани.
- Жени с доказана хипертриглицеридемия трябва да бъдат наблюдавани отблизо по време на лечението с естроген или с ХЗТ, поради сведения, че в редки случаи голямото увеличение на плазмени триглицериди при лечение с естроген води до панкреатит.
- Терапията с Livial може да доведе до незначително намаляване на нивото на глобулина, свързващ се с хормона на щитовидната жлеза (TBG) и общия Т4. Нивата на Т3 остават непроменени. Livial намалява нивото на глобулина, свързващ половите хормони (SHBG), докато нивата на кортикоид-свързващия глобулин (CBG) и свободния кортизол остават непроменени.
- Няма убедителни сведения, които да потвърждават, че когнитивните функции се подобряват в следствие на лечението. Данни от WHI свидетелстват за увеличен риск от деменция при жени над 65 години, които започват продължителна употреба на комбинацията от конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат. Няма сведения дали такива заключения могат да бъдат направени за по-млади жени след менопаузата или за други ХЗТ продукти.

4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействие

Тъй като Livial може да увеличи фибринолитичната активност на кръвта, продуктът може да увеличи ефекта от антикоагуланти, напр. варфарин. Следователно, едновременната употреба на Livial и варфарин трябва внимателно да се проследява, особено при започване и спиране на приема на Livial.

Едно *in vivo* проучване доказва, че употребата на тиболон повлиява умерено фармакокинетиката на субстрата на цитохром P450 3A4, мидазолам. Ето защо могат да се очакват други взаимодействия със субстрати на CYP3A4, като клиничната значимост на взаимодействията се определя от фармакологичните и фармакокинетични свойства на субстратите.

4.6 Бременност и кърмене

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

Livial е противопоказан по време на кърмене (виж точка 4.3).

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работата с машини

Ливиял не оказва влияние върху активното внимание и концентрацията.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

В този раздел са описани нежеланите лекарствени реакции, установени при провеждането на 21 плацебо-контролирани клинични проучвания (включително LIFT проучването), в което са участвали 4079 пациентки, приемащи терапевтични дози тиболон (1,25 или 2,5 mg) и 3476 жени, приемащи плацебо. Продължителността на терапията в тези проучвания варира от 2 месеца до 4,5 години. В таблица 1 са представени нежеланите лекарствени реакции, които статистически по-често са наблюдавани по време на терапията с тиболон, в сравнение с плацебо.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции на Livial

Система	Чести >1%, <10%	Нечести >0,1%, <1%
Гастро-интестинални нарушения	Болки в долната част на корема	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Абнормно окосмяване	Акне
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Влагалищно течение Удебеляване на ендометриума Постменопаузална хеморагия Чувствителност в гърдите Генитален сърбеж Вагинална кандидоза Вагинална хеморагия Болка в областта на таза Цервикална дисплазия Генитално течение Вулвовагинит	Дискомфорт в гърдите Гъбична инфекция Вагинална микоза Болка в зърното на гърдата
Изследвания	Увеличено телесно тегло Абнормна цервикална цитонамазка*	

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

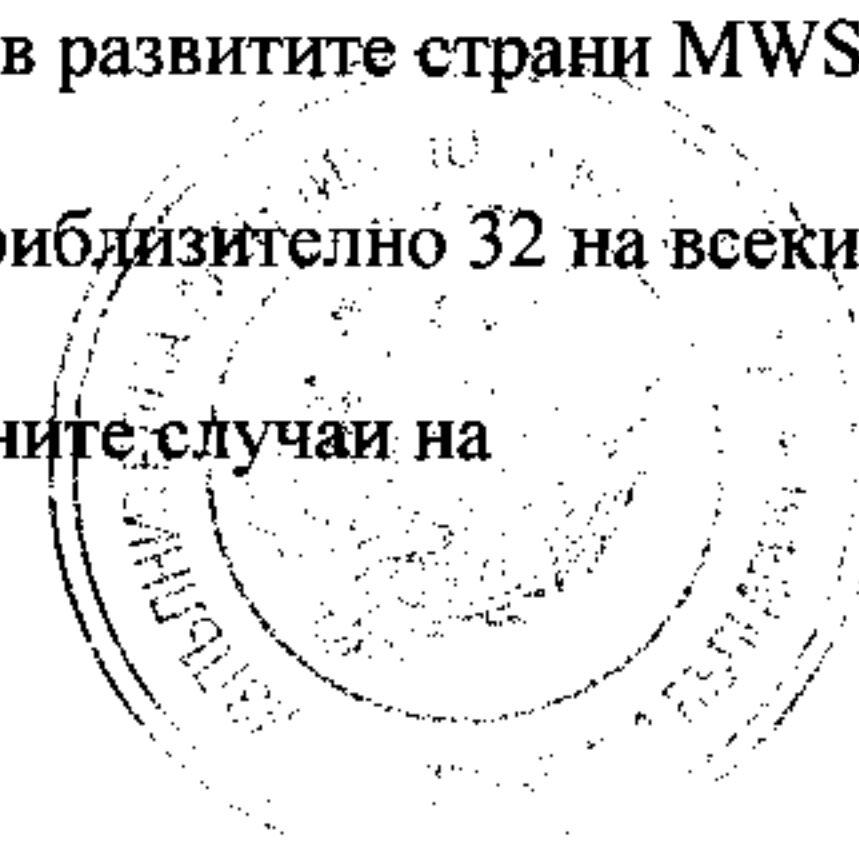
Освен гореизброените нежелани лекарствени реакции, при употреба на Livial в клиничната практика са наблюдавани и други нежелани лекарствени реакции като замаяване, обриви, сърбеж, себореен дерматит, главоболие, мигрена, зрителни нарушения (вкл. двойно виждане), гастроинтестинални смущения, депресия, оток, ефекти върху скелетно-мускулната система като артралгия или миалгия и промени в чернодробните показатели.

Рак на гърдата

Според MWS, употребата на различни видове естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ се свързва с висок риск от рак на гърдата (RR = 2,00, 95%CI: 1,8 – 2,12) от риска, свързан само с употребата на естрогени (RR = 1,30, 95%CI: 1,21 – 1,40) или с употребата на 2,5 mg тиболон (RR = 1,45; 95%CI: 1,25 – 1,68) в сравнение с риска при жените, които никога не са приемали подобно лечение.

От събраните до момента данни за средния брой на случаите на рак на гърдата в развитите страни MWS определя, че:

- При жени на възраст 50-64 години, които не приемат ХЗТ или тиболон, приблизително 32 на всеки 1000 се очаква да развият рак на гърдата.
- За 1000 приемащи или приемали ХЗТ, броят на допълнително регистрираните случаи на заболяването за същия период е:



- За пациентки, приемащи само естрогенна ХЗТ,
между 0 и 3 (най-често 1,5) при 5-годишно лечение
между 3 и 7 (най-често 5) при 10-годишно лечение
- За пациентки, приемащи комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ,
между 5 и 7 (най-често 6) при 5-годишно лечение
между 18 и 20 (най-често 19) при 10-годишно лечение

За жени, които използват тиболон, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата е сравним с този при жени, използващи само естроген.

GPRD проучването съобщава, че в сравнение с жени, които никога не са приемали ХЗТ, честотата на настъпване на рак на гърдата не е повишена при тези, които са приемали единствено само естрогени (RR 0,97: 95% CI: 0,86-1,09) или тиболон (RR 0,86: 95 % CI: 0,65-1,13). Обаче честотата на настъпване била значително повишена при пациентки, които използвали комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ (определено съотношение [RR] 1,33: 95% CI: 1,23-1,44), като по-нататък се увеличавала с увеличена продължителност на употреба.

Ендометриален карцином

В рандомизираното, плацебо-контролирано проучване, което установило по-висок риск от ендометриален карцином (проучването LIFT), никакви случаи на ендометриален карцином не са диагностицирани в групата, получаваща плацебо (n=1773) след 2,9 години, в сравнение с 4 случая на ендометриален карцином в групата, получаваща тиболон (n=1746). Това отговаря на диагностициране на 0,8 допълнителни случая на ендометриален карцином на всеки 1000 жени, които използват тиболон в продължение на една година в рамките на това проучване (виж точка 4.4).

Инсулт

- Рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с продължителност 2,9 години изчислява 2,2 пъти повишаване на риска от инсулт при жени (средна възраст 68 години), които използвали 1,25 mg тиболон (28/2249) в сравнение с плацебо (13/2257). Повечето от инсултите (80%) са били исхемични.
- Общият риск от инсулт е силно зависим от възрастта. Така, общото настъпване за 5-годишен период е изчислено на 3 на 1000 жени на възраст между 50-59 години и 11 на 1000 жени на възраст между 60-69 години.

За жени, които използват тиболон за период от 5 години, броят на допълнителните случаи се очаква да бъде около 4 на 1000 жени на възраст между 50-59 години и 13 на 1000 жени на възраст между 60-69 години.

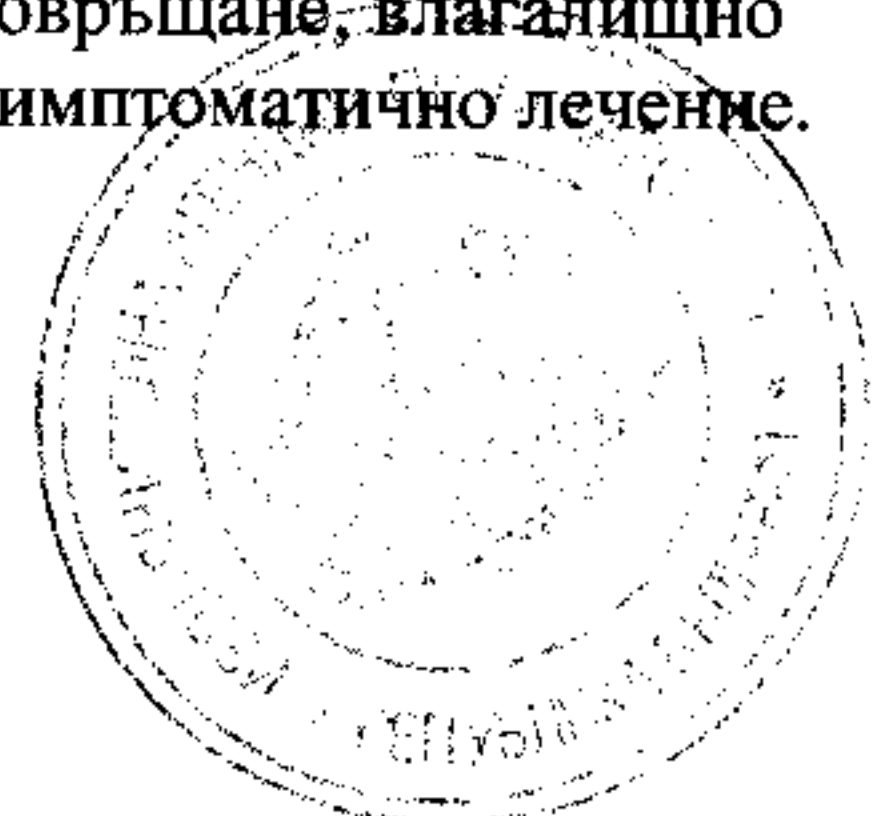
Други нежелани лекарствени реакции, съобщавани при лечение с комбинирани естроген-прогестаген препарати:

- Естроген-зависими доброкачествени и злокачествени тумори, напр. ендометриален карцином
- Венозна тромбемболия, напр. дълбока венозна тромбоза в краката или таза и белодробна емболия са по-чести при жени, приемащи ХЗТ. За повече информация вж. точки 4.3 и 4.4
- Инфаркт на миокарда
- Заболявания на жлъчния мехур
- Кожа и подкожни тъкани: хлоазма, erythema multiforme, erythema nodosum, vascular purpura
- Вероятна деменция (вж. точка 4.4)

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: G03CX01

След перорално приложение, тиболон бързо се метаболизира до три съединения, които определят фармакологичния профил на Livial. Два от тези метаболита (3α -ОН-tibolone и 3β -ОН-tibolone) имат естрогенна активност, докато третият метаболит (Δ^4 -изомер на тиболон) проявява прогестагенна и андрогенно-подобна активност.

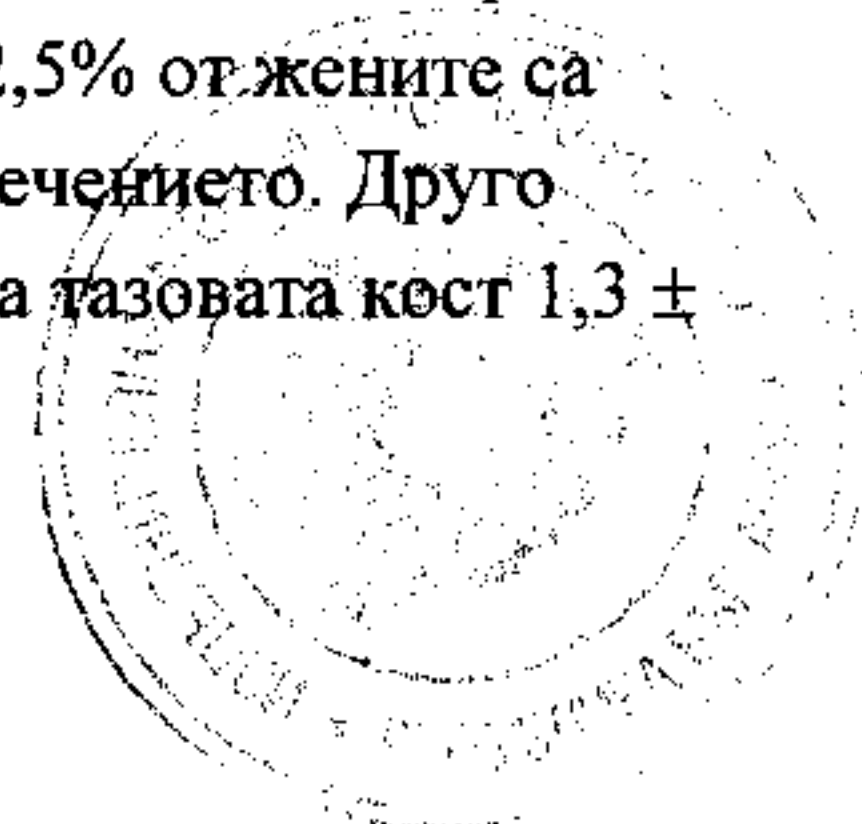
Livial замества загубата на естествени естрогени при жени след менопауза и облекчава постменопаузалните симптоми. Livial предотвратява загубата на костно вещество в следствие на климактериума или отстраняване на яйчниците.

Данни от in vitro проучвания:

Данните от in vitro проучванията предполагат, че тиболон проявява тъканно-специфични ефекти, дължащи се на локалния метаболизъм и локалните ефекти върху ензимните системи. Δ^4 -изомерът се образува предимно в ендометриалната тъкан и в гърдите, тиболон инхибира ензима сулфатаза и следователно редуцира нивата на активните естрогени, произвеждани в тази тъкан. Клиничното значение на тези проучвания е неизвестно (виж точка 4.8).

Данни от клинични проучвания с Livial:

- Облекчаване на симптомите на естрогенен дефицит
 - Облекчаване на менопаузалните симптоми се постига през първите няколко седмици на лечението.
- Ефекти върху ендометриума и влагалищните кръвотечения
 - Има данни за ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином при пациентки, лекувани с тиболон (виж точки 4.4 и 4.8).
 - Аменорея е докладвана при 88% от жените, използващи 2,5 mg тиболон след 12-месечно лечение. Пробивно кръвотечение или зацапване е докладвано при 32,6% от жените по време на първите 3 месеца на лечение и при 11,6% от жените след 11-12 месеца на прилагане.
- Профилактика на остеопороза
 - Естрогенният дефицит при жените в менопауза се свързва с ускоряване промените в костната структура и загуба на костна плътност. Превенция на заболяването е установена само през периода на лечението. След преустановяване на ХЗТ, загубата на костна маса продължава със скорост, аналогична на тази при жени, които не са приемали подобно лечение.
 - При LIFT проучването, тиболон намали броя на жените (на средна възраст 68 години) с нови фрактури на прешлените в сравнение с плацебо по време на трите години лечение. (ITT: положително съотношение тиболон към плацебо 0,57; 95% CI [0,42, 0,78]).
 - След двугодишно лечение с Livial (2,5 mg), увеличението на костната плътност в областта на гръбначния стълб (BMD) е $2,6 \pm 3,8\%$. При 76% от пациентките се наблюдава задържане или увеличаване на BMD в лумбалната зона. Резултатите са потвърдени и от второ проучване.
 - Livial (2,5 mg) има ефект и върху костната плътност в тазовата област. Според едно проучване, след 2 години увеличението на костната плътност в основата на бедрената кост е било $0,7 \pm 3,9\%$ и съответно $1,7 \pm 3,0\%$ за цялата област. 72,5% от жените са поддържали или увеличили BMD в тазовата област по време на лечението. Друго проучване показва увеличение на костната плътност в основата на тазовата кост $1,3 \pm$



5,1% и съответно за $2,9 \pm 3,4\%$ за цялата област след двугодишно лечение. 84,7% от жените са поддържали или увеличили BMD в тазовата област по време на лечението.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

След пероралното му приложение, тиболон се абсорбира бързо и пълно. Поради бързият метаболизъм, плазмените нива на тиболон са много ниски. Плазмените нива на $\Delta 4$ -изомера на тиболон са също много ниски. Следователно някои от фармакокинетичните параметри не могат да бъдат определени. Пиковите плазмени нива на 3α -ОН и на 3β -ОН метаболитите са по-високи, без да възниква акумулация.

Таблица 2 Фармакокинетични параметри на Livial (2,5 mg)

	tibolone		3 α -ОН метаболит		3 β -ОН метаболит		$\Delta 4$ -изомер	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
C_{max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
$C_{average}$	--	--	--	1,88	--	--	--	--
T_{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (h)	--	--	5,78	7,71	5,87	--	--	--
C_{min} (ng/ml)	--	--	--	0,23	--	--	--	--
AUC_{0-24} (ng/ml.h)	--	--	53,23	44,73	16,23	9,20	--	--

SD = еднократна доза; MD = многократна доза

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

Консумацията на храна няма значителен ефект върху абсорбцията на тиболон.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

Livial 2,5 mg таблетки съдържат картофено нишесте, магнезиев стеарат, аскорбил палмитат и лактоза.



6.2 Несъвместимости

Не приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия за съхранение

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

6.5 Характеристика и съдържание на опаковката

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

6.6 Инструкции за приложение

Не приложимо.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА :

N.V. Organon, Klosterstraat 6, 5349 AB Oss, Холандия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

II - 13479/21.06.2006

9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА:

06.06.2000 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА:

Октомври 2008

