

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tibolon Aristo 2,5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje tibolonum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy  
Jedna tableta obsahuje přibližně 75 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta  
Bílé až bělavé ploché kulaté tablety o průměru přibližně 6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba příznaků nedostatku estrogenů u žen, které jsou alespoň jeden rok po menopauze.

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Užívá se jedna tableta denně.

##### Způsob podání

Tablety se mají polykat spolu s malým množstvím vody nebo jiného nápoje, nejlépe každý den ve stejnou dobu.

##### Starší pacientky

U starších pacientek není potřeba upravovat dávku.

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

Samotný gestagen se nemá přidávat k léčbě přípravkem Tibolon Aristo.

## Zahájení léčby s přípravkem Tibolon Aristo

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

Jakékoli nepravidelné/neplánované vaginální krvácení, ať již při užívání HRT nebo bez ní, má být vyšetřeno k vyloučení malignit před začátkem užívání přípravku Tibolon Aristo (viz bod 4.3).

### Při přechodu ze sekvenčního nebo kontinuálně kombinovaného přípravku HRT

Při přechodu ze sekvenčního přípravku HRT je třeba zahájit léčbu přípravkem Tibolon Aristo hned následující den po skončení předchozího léčebného cyklu. Při přechodu z přípravku kontinuálně kombinované HRT je možno zahájit léčbu kdykoliv.

### Vynechání tablety

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

## **4.3 Kontraindikace**

- Těhotenství a kojení
- Známý, karcinom prsu uváděný v anamnéze nebo suspektní karcinom prsu – tibolon zvyšoval riziko opětovného výskytu karcinomu prsu v placebem kontrolovaných klinických studiích
- Prokázané nebo suspektní na estrogenech závislé maligní tumory (např. karcinom endometria)
- Neobjasněné genitální krvácení
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější nebo současný žilní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza, plicní embolie)
- Známé trombofilní poruchy (např. deficece proteinu C, proteinu S, deficece antithrombinu, viz bod 4.4);
- Aktivní nebo v nedávné době prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka)
- Akutní jaterní onemocnění nebo toto onemocnění v anamnéze, dokud nedojde k úpravě jaterních funkcí
- Porfyrie
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Léčba postmenopauzálních symptomů tibolonem má být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba podrobně zvážit rizika a přínosy léčby, a to alespoň jednou za rok, a pokračovat v podávání tibolonu pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.

Rizika cévní mozkové příhody, karcinomu prsu a u žen s intaktní dělohou karcinomu endometria (viz níže a bod 4.8) mají být pro každou ženu pečlivě zvážena s ohledem na jednotlivé rizikové faktory a mají se vzít v úvahu frekvence a charakteristika obou typů karcinomů a cévní mozkové příhody, jejich odpověď na léčbu, morbidita a mortalita.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT nebo s tibolonem v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

### Lékařské vyšetření/kontroly

Před zahájením nebo obnovením HRT nebo užíváním tibolonu je nutno zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) se má řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. V průběhu léčby se doporučuje provádět pravidelná kontrolní vyšetření, jejichž frekvence a charakter jsou individuální s ohledem na stav každé pacientky. Ženy je třeba poučit, jaké změny v prsech mají hlásit svému lékaři (viz níže „Karcinom prsu“). Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby jednotlivých pacientek.

### Stavy, které vyžadují sledování

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

- Leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže)
- Rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž ke karcinomu prsu z přímé linie
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s vaskulárním postižením nebo bez něj
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematodes
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

### Důvody pro okamžité ukončení léčby

Léčba musí být ukončena, pokud se objeví kontraindikace a v následujících situacích:

- Žloutenka nebo zhoršení jaterních funkcí
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy

### Hyperplazie a karcinom endometria

- Údaje dostupné z randomizované kontrolované studie jsou nejednoznačné; nicméně observační studie shodně prokázaly, že u žen, kterým je předepsán tibolon v běžné klinické praxi, existuje zvýšené riziko karcinomu endometria (viz také bod 4.8). V těchto studiích se riziko zvyšovalo s délkou užívání. Tibolon zvyšuje tloušťku stěny endometria, což bylo naměřeno transvaginálním ultrazvukem.
- V prvních měsících léčby se může objevit krvácení z průniku a špinění (viz bod 5.1). Ženy mají být poučeny, aby se o jakémkoliv krvácení z průniku a špinění zmínily svému lékaři, pokud stále přetrvává po 6 měsících léčby, pokud začne až po této době nebo pokud pokračuje i po ukončení léčby. Ženy mají podstoupit gynekologické vyšetření, což může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení malignity endometria.

### Karcinom prsu

- Metaanalýza epidemiologických studií zahrnující studii Million Woman Study (MWS) identifikovala signifikantní nárůst rizika karcinomu prsu spojený s užíváním dávky 2,5 mg. Toto

riziko se projevilo během 3 let užívání a zvyšuje se s jeho délkou, viz bod 4.8. Po ukončení léčby dodatečné riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí hodnotu závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

Údaje o přetrvávání rizika po ukončení léčby nejsou u tibolonu k dispozici, nelze však vyloučit podobný vzorec.

HRT, zvláště estrogen-gestagenová kombinovaná léčba, zvyšuje denzitu prsní tkáně při mamografickém zobrazení, což může v některých případech nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci rakoviny prsu.

#### Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen - gestagen. Toto riziko se projevuje během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé další studie, včetně studie Women's Health Initiative (WHI), naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8). Závěry studie Million Woman Study ukazují, že relativní riziko karcinomu ovarií je u tibolonu podobné jako riziko spojené s užíváním jiných typů HRT.

#### Riziko žilního tromboembolismu

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

#### Riziko ischemické choroby srdeční

- Randomizované, kontrolované studie neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající ICHS nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a gestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen. V epidemiologické studii využívající databázi GPRD nebyly nalezeny důkazy svědčící, že by užívání tibolonu chránilo postmenopauzální ženy před infarktem myokardu.

#### Ischemická cévní mozková příhoda

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

#### Další stavy

- Přípravek Tibolon Aristo není určen k užití jako kontracepce.
- Léčba přípravkem Tibolon Aristo má za následek na dávce závislé snížení hladin HDL cholesterolu, (od -16,7 % s dávkou 1,25 mg do -21,8 % s dávkou 2,5 mg za 2 roky). Hladiny celkových triacylglycerolů a lipoproteinů se rovněž snížily. Snížení hladiny celkového cholesterolu a VLDL cholesterolu nebylo závislé na podané dávce. Hladiny LDL cholesterolu zůstaly nezměněné. Klinické důsledky těchto nálezů nejsou známy.
- Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, a proto je třeba pečlivě sledovat pacientky trpící srdeční či renální dysfunkcí.
- Ženy s preexistující hypertriglyceridemií je třeba v průběhu estrogenové či kombinované hormonální substituční léčby pečlivě sledovat, neboť při estrogenové léčbě pacientek s tímto stavem byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triacylglycerolů v plazmě, což vedlo k pankreatitidě.
- Léčba přípravkem Tibolon Aristo má za následek velmi mírné snížení hladiny globulinu, který váže hormony štítné žlázy (tyroxin vázající globulin, TBG) a celkového T4. Hladiny celkového T3 zůstávají nezměněny. Přípravek Tibolon Aristo snižuje hladinu globulinu vázícího pohlavní hormony (SHBG), zatímco hladiny globulinu vázícího kortikoidy (CBG) a volného kortizolu jsou nezměněny.
- Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Tibolon může zvyšovat fibrinolytickou aktivitu, a tedy i zesilovat účinky antikoagulancií. Tento účinek byl zaznamenán u warfarinu. Opatrnost je nutná při současném podávání tibolonu s antikoagulancii, zvláště po zahájení nebo ukončení současné léčby přípravkem Tibolon Aristo. Pokud je to nezbytné, dávka warfarinu má být upravena.

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

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

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a gestagenů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a gestagenů vést ke sníženému účinku a změnám v profilu děložního krvácení.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Podávání tibolonu v těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud během léčby přípravkem Tibolon Aristo žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání tibolonu v těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

##### Kojení

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

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Tento bod popisuje nežádoucí účinky zaznamenané v 21 placebem kontrolovaných studiích (včetně studie LIFT), při nichž 4 079 žen užívalo terapeutické dávky (1,25 nebo 2,5 mg) tibolonu a 3476 žen užívalo placebo. Doba trvání léčby v těchto studiích se pohybovala v rozmezí od 2 měsíců do 4,5 let. V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl statisticky významně vyšší při užívání tibolonu než při užívání placeba.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky tibolonu

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Časté</b> (≥ 1/100 až < 1/10)	<b>Méně časté</b> (≥ 1/1 000 až < 1/100)	<b>Vzácné</b> (≥1/10000 až < 1/1000)
Poruchy metabolismu a výživy		Edém**	
Gastrointestinální poruchy	Bolesti podbřišku	Bolest břicha**	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Abnormální růst ochlupení	Akné	Pruritus**
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vaginální výtok Hypertrofie endometria Postmenopauzální krvácení Citlivost prsů Pruritus genitálu Vaginální kandidóza Vaginální krvácení Bolest pánve Cervikální dysplazie Genitální výtok Vulvovaginitida	Diskomfort v prsu Kvasinkové infekce Vaginální mykózy Bolest bradavek	
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti		

	Abnormální cervikální stěr*		
--	-----------------------------	--	--

\* Většina zahrnovala nezhoubné změny. Výskyt patologií cervixu (karcinom cervixu) nebyl zvýšen ve skupině léčené tibolonem oproti placebo.

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

Po uvedení na trh byly pozorovány další nežádoucí účinky: závrať, vyrážka, seboroická dermatitida, bolest hlavy, migréna, poruchy zraku (včetně rozmazaného vidění), deprese, účinky na muskuloskeletální systém jako např. artralgie nebo myalgie a změny parametrů jaterních funkcí.

#### Riziko karcinomu prsu

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

Tabulka 2: Million Women studie (MWS) – odhad zvýšení rizika rakoviny prsu po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Další případy na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly v pětiletém období *	Poměr rizik a 95%CI #	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
<b>HRT obsahující samotný estrogen</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Kombinace estrogen-gestagen</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
<b>Tibolon</b>			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
* Odvozeno ze základní incidence karcinomu prsu v rozvinutých zemích #Celkový poměr rizika. Poměr rizika není konstantní, ale zvyšuje se s délkou užívání.			

#### Riziko karcinomu endometria

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 případů na každých 1000 žen s dělohou, které neužívají HRT nebo tibolon.

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

#### Karcinom ovarií

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

Podle metaanalýzy z 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které nikdy HRT neužívaly (RR 1,43; 95% CI 1,31–1,56). U žen

ve věku 50-54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 uživatelék. U žen ve věku 50-54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

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

#### Riziko ischemické cévní mozkové příhody

- Relativní riziko ischemické cévní mozkové příhody nezávisí na věku ani na délce užívání. Vzhledem k tomu, že vstupní riziko je na věku výrazně závislé, celkové riziko ischemické cévní mozkové příhody u žen užívajících HRT nebo tibolon se bude s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.
- Randomizovaná placebem kontrolovaná studie trvající 2,9 roku stanovila 2,2násobný nárůst rizika cévní mozkové příhody u žen (průměrný věk 68 let), které užívaly 1,25 mg tibolonu (28/2249) v porovnání s placebem (13/2257). Většina (80 %) cévních mozkových příhod byla ischemická.
- Základní riziko cévní mozkové příhody je výrazně závislé na věku. Incidence cévní mozkové příhody během 5 let je stanovena na 3 z 1000 žen ve věku 50–59 let a 11 z 1 000 žen ve věku 60–69 let.
- U žen, které užívaly tibolon po dobu 5 let, se očekával nárůst počtu případů okolo 4 z 1 000 žen ve věku 50-59 let a 13 z 1 000 žen ve věku 60-69 let.

#### V souvislosti s estrogenní a estrogen-gestagenní léčbou jsou uváděny další nežádoucí účinky:

- Užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-gestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií. Ve studii Million Women Study mělo za následek 5leté užívání HRT 1 případ navíc na 2500 uživatelék. Tato studie ukázala, že relativní riziko karcinomu ovarií u tibolonu bylo obdobné jako riziko u jiných typů HRT.
- HRT je spojena s 1,3-3 násobným zvýšením relativního rizika rozvoje žilního tromboembolismu (VTE), např. hluboká venózní trombóza nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v průběhu prvního roku užívání HRT než později (viz bod 4.4). Níže uvádíme výsledky WHI studií:

Tabulka 3: Studie WHI – Odhad zvýšení rizika VTI po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen v rameni s placebem po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT
<b>Pouze perorálně podávaný estrogen *</b>			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3 - 10)
<b>Perorálně podávaná kombinace estrogen-gestagen</b>			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)
* Studie u žen bez dělohy			

- Riziko ischemické choroby srdeční je nepatrně zvýšeno u pacientek ve věku nad 60 let, které užívají estrogen-gestagenní HRT (viz bod 4.4). Neexistují důkazy o tom, že se riziko infarktu myokardu spojené s tibolonem liší od rizika spojeného s jinou HRT
- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura



- Pravděpodobnost demence u starších 65 let (viz bod 4.4)

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

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

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, estrogeny, jiné estrogeny

ATC kód: G03CX01

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Po perorálním podání je tibolon rychle metabolizován za vzniku tří sloučenin, které se podílejí na jeho farmakodynamickém profilu. Dva z těchto metabolitů (3 $\alpha$ -OH-tibolon a 3 $\beta$ -OH-tibolon) mají účinky podobné účinkům estrogenů, zatímco třetí metabolit ( $\Delta$ 4-izomer tibolonu) má gestagenní účinky a účinky podobné účinkům androgenů.

Tibolon slouží k substituci snížené produkce estrogenů u žen po menopauze a zmírňuje příznaky menopauzy.

#### Údaje z klinických hodnocení:

- Zmírnění příznaků deficitu estrogenu
  - Zmírnění příznaků menopauzy bylo dosaženo během prvních několika týdnů léčby
- Účinek na endometrium a charakter krvácení
  - Byla hlášena hyperplazie endometria a karcinom endometria u pacientek léčených tibolonem (viz body 4.4 a 4.8).
  - Amenorea byla hlášena u 88 % žen užívajících tibolon 2,5 mg po dobu 12 měsíců. Krvácení z průniku a/nebo špinění bylo hlášeno u 32,6 % žen během prvních 3 měsíců léčby a u 11,6 % žen po 11 - 12 měsících užívání.
- Účinek na prsa
  - U žen léčených tibolonem nebyla v klinických studiích zvýšena mamografická denzita ve srovnání s placebem.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

##### Absorpce

Po perorálním podání je tibolon rychle a rozsáhle absorbován.

#### Biotransformace

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

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

	Tibolon		$3\alpha$ -OH metabolit		$3\beta$ -OH metabolit		$\Delta 4$ -izomer	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
$C_{max}$ (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
$C_{průměrná}$				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 = jednorázové podání, MD = opakované podání

#### Eliminace

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

Příjem jídla nemá na míru absorpce významný vliv.

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Bramborový škrob

Magnesium-stearát (rostlinného původu)

Askorbyl-palmitát

Monohydrát laktózy

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al kalendářní blistr

Velikost balení:

1x 28 tablet

1 x 30 tablet

3x 28 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Str. 8-10  
13435 Berlin  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

54/309/17-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

28. 2. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 9. 2020