Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

⑥ Iné	✔ **Tibolón Aristo 2,5 mg tablety tbl 1x28x2,5 mg (blis.PVC/PVDC/Al-kalendár.bal.)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-05-28 18:36:50**
Interné číslo záznamu:	**1591**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**tablety**
Registračné číslo produktu:	**54/0202/18-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**8298C**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03C - Estrogény**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03CX - Iné estrogény**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**06/2018**
Cena orientačne [€]:	

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tibolón Aristo 2,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 2,5 mg tibolónu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá tableta obsahuje 75 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Biele až belavé, ploché okrúhle tablety s priemerom približne 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

• Liečba príznakov nedostatku estrogénu u postmenopauzálnych žien viac ako 1 rok po menopauze.

Rozhodnutie predpísať Tibolón Aristo 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.

Spôsob podávania
Tablety sa majú prehltnúť a zapiť malým množstvom vody alebo iného nápoja, najlepšie v tom istom čase každý deň.

Staršie pacientky
Pre staršie ženy nie je potrebná žiadna úprava dávky.

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 Tibolónom Aristo sa nesmie pridávať samostatný gestagén.

Začiatok užívania Tibolónu Aristo
Ženy v prirodzenej menopauze môžu začať liečbu Tibolónom Aristo minimálne 12 mesiacov po ich poslednom prirodzenom krvácaní. V prípade chirurgicky navodenej menopauzy je možné začať liečbu Tibolónom Aristo okamžite.
Ženy, ktoré sú liečené analógmi hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH), napríklad
pre endometriózu, môžu okamžite začať liečbu Tibolónom Aristo.

Akékoľvek nepravidelné/neočakávané vaginálne krvácanie, či už pri HSL (hormonálna substitučná liečba) alebo bez nej, sa musí pred začiatkom užívania Tibolónu Aristo 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 Tibolónom Aristo 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 – Tibolón Aristo 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 (hĺbková venózna trombóza, pulmonálna embólia) v súčasnosti alebo v anamnéze
• Známe trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4).
• Súčasné alebo nedávne arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angina pectoris, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda alebo TIA (Transient Ischemic Attack-prechodný ischemický záchvat))
• Akútne ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v anamnéze, pokiaľ sa výsledky vyšetrení činnosti pečene neupravia na normálne hodnoty
• Porfýria
• Známa precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba postmenopauzálnych príznakov Tibolónom Aristo 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 Tibolónom Aristo je možné pokračovať len dovtedy, pokým 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 prispôsobiť konkrétnej žene. Ženy je potrebné upozorniť, aké zmeny na prsníkoch je potrebné hlásiť lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri nižšie „Karcinóm prsníka“.) Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích

techník napr. mamografie, sa majú vykonať v súlade s najnovšími schválenými skríningovými 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 Tibolónom Aristo 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:
• žltačka 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 Tibolón Aristo, 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 štúdii 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 štúdii využívajúcej Výskumnú databázu praktických lekárov (General Practice Research Database, GRPD). HSL, najmä kombinovaná liečba estrogén-progestagén, zvyšuje hustotu mamografických obrazov, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť rádiologickú detekciu kacinómu prsníka.

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.

Riziko venóznej tromboembólie
• HSL obsahujúca estrogén alebo kombináciu estrogén-gestagén sa spájala s 1,3 – 3-násobným rizikom vzniku venóznej 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 štúdii 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/m2), graviditu/obdobie po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistujú zhodné názory na možnú úlohu kŕčových 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).

Riziko ochorenia 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

• Tibolón Aristo nie je určený na antikoncepčné použitie.

• Liečba Tibolónom Aristo 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 Tibolónom Aristo vedie k minimálnemu poklesu globulínu viažuceho tyroxín (thyroxine binding globulin, TBG) a celkového T4. Hladiny celkového T3 sú nezmenené. Tibolón Aristo 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.

• Tibolón Aristo obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže Tibolón Aristo môže zvyšovať fibrinolytickú aktivitu krvi, môže zvyšovať účinok antikoagulancií. Tento účinok sa preukázal pri warfaríne. Preto je počas súbežného užívania Tibolónu Aristo a antikoagulancií potrebná opatrnosť, najmä na začiatku alebo pri prerušení súbežnej liečby Tibolónom Aristo. 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. 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
Tibolón Aristo je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ak dôjde ku gravidite počas liečby Tibolónom Aristo, liečba sa má okamžite ukončiť. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Tibolónu Aristo. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Dojčenie
Tibolón Aristo je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známe, že by Tibolón Aristo 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) Tibolón Aristo 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 Tibolónom Aristo ako pri placebe.

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky Tibolónu Aristo
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
bolesť prsných bradaviek
Laboratórne a funkčné vyšetrenia nárast telesnej hmotnosti
nezvyčajný ster z krčka maternice*
* Väčšina pozostáva z benígnych zmien. Patológia cervixu (cervikálny karcinóm) pri Tibolóne Aristo 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) nediagnostikovali žiadne prípady karcinómu endometria v porovnaní so 4 prípadmi karcinómu endometria v skupine s Tibolónom Aristo (n = 1 746). To zodpovedá diagnóze 0,8 ďalšieho prípadu karcinómu endometria u každých 1 000 žien, ktoré užívali Tibolón Aristo jeden rok v tejto štúdii (pozri časť 4.4).

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 ischemickej cievnej mozgovej príhody
• Relatívne riziko ischemickej cievnej 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 cievnej 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 cievnej mozgovej príhody u žien (priemerný vek 68 rokov), ktoré užívali 1,25 mg Tibolónu Aristo (28/2 249) v porovnaní s placebom (13/2 257). Väčšina (80 %) cievnych mozgových príhod bola ischemických.

• Základné riziko cievnej 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 Tibolón Aristo 5 rokov, sa dá predpokladať, že počet ďalších prípadov bude približne 4 na 1 000 používateliek vo veku 50 – 59 rokov a 13 na 1 000 používateliek vo veku 60 – 69 rokov.

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

- Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogén-gestagén sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm. Podľa štúdie Million Women Study pripadá na 2 500 žien, ktoré užívajú tibolón počas 5 rokov, 1 prípad navyše. Táto štúdia ukázala, že relatívne riziko rakoviny vaječníkov s tibolónom bolo podobné riziku pri iných typoch HSL.
- 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*
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)
* Štúdia u žien bez maternice

- 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
- ochorenie žlčníka
- poruchy kože a podkožného tkaniva: chloazma, multiformný erytém, nodózny 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

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky
Po perorálnom podaní sa tibolón rýchlo metabolizuje na tri zlúčeniny, pričom sa všetky podieľajú na farmakodynamickom profile Tibolónu Aristo. Dva z metabolitov (3α-OH-tibolón a 3β-OH-tibolón) majú účinky podobné estrogénu, pričom tretí metabolit (Δ4-izomér tibolónu) má gestagénové účinky a účinky podobné androgénom.

Tibolón Aristo nahrádza stratu produkcie estrogénov u postmenopauzálnych žien a zmierňuje príznaky menopauzy.

Informácie z klinických skúšaní s Tibolónom Aristo
• 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 Tibolónom Aristo 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 Tibolónu Aristo. 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.

• Účinky na prsník
V klinických štúdiách sa nezvyšovala mamografická denzita u žien liečených Tibolónom Aristo v porovnaní s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Po perorálnom podaní sa tibolón rýchlo a extenzívne absorbuje.

Biotransformácia
Kvôli rýchlemu metabolizmu sú plazmatické hladiny tibolónu veľmi nízke. Plazmatické hladiny Δ-izoméru tibolónu sú tiež veľmi nízke. Niektoré farmakokinetické parametre preto nie je možné stanoviť. Maximálne plazmatické hladiny 3α-OH a 3β-OH metabolitov sú vyššie, ale ku kumulácii nedochádza.

Tabuľka 4 Farmakokinetické parametre Tibolónu Aristo (2,5 mg)

	tibolón		3□-OH metabolit		3□-OH metabolit		□4-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

Eliminácia
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 blízkym 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
stearan horečnatý (rastlinný)
askorbylpalmitát
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister s kalendárom v balení 1x28 a 3x28 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8–10, 13435 Berlín, Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

54/0202/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2018

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

Písomná informácia pre používateľku

Tibolón Aristo 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 Tibolón Aristo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tibolón Aristo
3. Ako užívať Tibolón Aristo
4. Možné vedľajšie účinky

5 Ako uchovávať Tibolón Aristo

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tibolón Aristo a na čo sa používa

Tibolón Aristo je hormonálna substitučná liečba (HSL). Obsahuje tibolón, syntetický

pohlavný hormón. Tibolón Aristo sa používa u žien po menopauze najskôr po 12 mesiacoch od ich poslednej prirodzenej menštruácie.

Tibolón Aristo 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“). Tibolón Aristo zmierňuje tieto príznaky po menopauze. Tibolón Aristo vám predpíšu len v prípade, ak vám vaše príznaky vážne prekážajú v každodennom živote.

2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tibolón Aristo**

Predchádzajúci zdravotný stav a pravidelné kontroly

Užívanie HSL alebo Tibolónu Aristo 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 Tibolónu Aristo môžu byť odlišné. Porozprávajte sa so svojím lekárom.

Predtým, ako začnete (alebo opätovne začnete) užívať HSL alebo Tibolón Aristo 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 Tibolón Aristo, 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 Tibolónom Aristo.

Pravidelne absolvujte vyšetrenia prsníkov, podľa odporúčania vášho lekára.

Naviac sa odporúča, aby ste sa pridali k mamografickým programom, ktoré vám ponúknu.
Pri mamografickom skríningu je dôležité, aby ste informovali sestru / zdravotníckeho pracovníka
ktorý uskutočňuje röntgenové vyšetrenie, že užívate HSL, pretože tento liek môže zvýšiť hustotu

vašich prsníkov, ktoré môžu ovplyvniť výsledok mamografie. Keď je hustota prsníka zvýšená, mamografia nemusí zistiť všetky hrčky.

Neužívajte Tibolón Aristo

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 Tibolón Aristo.

Neužívajte Tibolón Aristo

- 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 Tibolónu Aristo 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 Tibolón Aristo, 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

Tibolónom Aristo 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)
- problémom so srdcom
- problémom s obličkami.

Prestaňte užívať Tibolón Aristo a okamžite navštívte lekára

Ak počas užívania HSL alebo Tibolónu Aristo spozorujete ktorékoľvek z nasledujúceho:

- ktorýkoľvek zo stavov uvedených v časti „Neužívajte Tibolón Aristo“
- zožltnutie vašej pokožky alebo bielok vašich očí (žltačka). 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 informácii si pozrite v časti „Krvné zrazeniny v žile (trombóza)“.

Poznámka: Tibolón Aristo nie je antikoncepcia. Ak je menej ako 12 mesiacov od vašej poslednej
menštruácie alebo máte menej ako 50 rokov, možno budete musieť použiť ďalšiu antikoncepciu na zabránenie otehotnenia. Porozprávajte sa so svojím lekárom.

HSL a rakovina

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

Štúdie pozorovania nepretržite ukázali, že užívateľky tibolónu majú zvýšené riziko diagnostikovania rakoviny výstelky maternice. Toto riziko stúpa so zvyšujúcim sa trvaním
liečby.

Nepravidelné krvácanie

Počas prvých 3 – 6 mesiacov užívania Tibolónu Aristo 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 Tibolon Aristo užívate viac ako 6 mesiacov
- pretrváva dokonca aj po tom, ako ste ukončili užívanie Tibolónu Aristo,

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.

U žien, ktorým odstránili maternicu a ktoré užívajú HSL obsahujúcu len estrogén, počas 5 rokov
sa ukázalo malé alebo žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka.

Na porovnanie

Ženy vo veku 50 až 79 rokov, ktoré neužívajú HSL v priemere 9 až 17 z 1000, budú diagnostikované
na rakovinu prsníka v priebehu 5 rokov. Ženy vo veku 50 až 79 rokov, ktoré užívajú estrogén-progestogén HSL v priebehu 5 rokov bude 13 až 23 prípadov u 1000 používateliek (t. j. ďalších 4 až 6 prípadov).

- **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 Tibolónu Aristo 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:

- • užívate estrogény

- • nie ste schopná dlho chodiť kvôli rozsiahlej operácii, poraneniu alebo ochoreniu (pozri tiež časť 3 „Ak potrebujete podstúpiť operáciu“). Riziko tromboembolického ochorenia môže byť dočasne zvýšené kvôli pretrvávajúcej imobilizácii (v prípade sádry na dolnej končatine), ťažkého zranenia alebo dlhotrvajúcej operácie. U žien užívajúcich HSL, podobne ako u všetkých pacientov by sa mali dodržiavať preventívne opatrenia po operácii aby sa zabránilo žilovému tromboembolickému ochoreniu
- • máte závažnú nadváhu (index telesnej hmotnosti BMI >30 kg/m^2)
- • 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 Tibolón Aristo 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 Tibolón Aristo 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 Tibolón Aristo 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 Tibolóne Aristo líši od rizika pri iných HSL.

Cievna mozgová príhoda

Riziko získania cievnej mozgovej príhody je približne 1,5-násobne vyššie u užívateľov HSL ako u neužívateľov. Počet ďalších prípadov mozgovej príhody v dôsledku užívania HSL sa bude zvyšovať s vekom.

Na porovnanie

U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívajú Tibolón Aristo, 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 Tibolón Aristo, sa dá výskyt očakávať u 7 žien z 1 000 (t.j. 4 prípady navyše).

U žien vo veku 60 rokov, ktoré neužívajú Tibolón Aristo, 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 Tibolón Aristo, 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. Poraďte sa so svojím lekárom.

Liečba tibolónom vedie ku zmenám v hodnotách cholesterolu.

Pacientky so srdcovou alebo renálnou dysfunkciou: estrogény môžu spôsobiť retenciu tekutín a
preto sa majú starostlivo sledovať pacientky so srdcovou alebo renálnou dysfunkciou.

Pacientky s poruchami metabolizmu lipidov (hypertriglyceridémia): pri ženách s už existujúcim ochorením počas liečby tibolónom sa má pozorne sledovať hypertriglyceridémia, pretože zriedkavo
boli hlásené prípady veľkého zvýšenia plazmatických triglyceridov vedúcich k pankreatitíde s estrogénovou terapiou v tomto stave.

Iné lieky a Tibolón Aristo

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok Tibolónu Aristo. 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 alebo rifabutín)
- rastlinné prípravky obsahujúce **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*).

Súbežné použitie s tibolónom môže zvýšiť účinok antikoagulancií (lieky proti zrážaniu

krvi).
Súčasné užívanie s tibolónom môže mať vplyv na lieky s účinnými látkami (napríklad midazolam), ktoré sú metabolizované niektorými enzýmami (tzv. cytochróm-P450-enzýmy).

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, rastlinné lieky alebo iné prírodné produkty povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Laboratórne testy
Ak potrebujete krvný test, informujte svojho lekára alebo pracovníkov laboratória, že užívate
Tibolón Aristo, pretože tento liek môže ovplyvniť výsledky niektorých testov.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Tobolón Aristo ak ste tehotná alebo dojčíte.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tibolón Aristo nemá žiadny známy účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Tibolón Aristo obsahuje monohydrát laktózy

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

3. **Ako užívať Tibolón Aristo**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Kedy a ako máte užívať Tibolón Aristo

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 svojím lekárom.

Ak lekár nestanoví inak, obvyklá dávka je jedna tableta denne po jedle, najlepšie každý deň v rovnakom čase.
Neužívajte prípravok s gestagénom okrem lieku Tibolón Aristo.

Ako užívať Tibolón Aristo

Tabletu prehltnite a zapite malým množstvom vody alebo iného nápoja. Tabletu užite každý deň v rovnakom čase.

Čo je potrebné vziať do úvahy pri začatí liečby liekom Tibolón Aristo

Ak sa menopauza vyskytla vo vašom prípade prirodzene, mali by ste začať užívať Tibolón Aristo
najskôr 1 rok po poslednom prirodzenom mesačnom krvácaní. Ak boli vaše vaječníky odstránené
môžete začať okamžite užívať Tibolón Aristo.
Ak chcete začať užívať Tibolón Aristo a máte nepravidelné alebo neočakávané vaginálne
krvácanie, uistite sa a obráťte sa na lekára, ktorý vás vyšetrí pred začatím liečby Tibolónom Aristo, aby sa vylúčila akákoľvek malígna choroba. Ak chcete prejsť na Tibolón Aristo z lieku, ktorý obsahuje estrogén a progestogén, opýtajte sa svojho lekára, čo by ste mali brať do úvahy.

Ako dlho môžete užívať Tibolón Aristo

Váš lekár sa bude snažiť, aby liečba bola čo najkratšia.
Obvykle sa zlepšenie symptómov dosiahne v priebehu niekoľkých týždňov.

Ak užijete viac Tibolónu Aristo, ako máte

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

Toxické symptómy sú nepravdepodobné, aj keď sa súčasne užije niekoľko tabliet.

Prejavy predávkovania zahŕňajú nevoľnosť, vracanie a krvácanie z pošvy. Kontaktujte svojho lekára aby sa tieto symptómy mohli liečiť.

Ak zabudnete užiť Tibolón Aristo

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 a užite ďalšiu tabletu v obvyklom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané dávky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa užívania Tibolńu Aristo, obráťte sa na svojho lekára alebo
lekárnika.

Ak potrebujete podstúpiť operáciu

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

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 informácii o týchto vedľajších účinkoch si pozrite v časti 2. „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tibolón Aristo“

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak máte obavy z vedľajších účinkov o ktorých si myslíte, že môžu byť spôsobené užívaním Tibolónu Aristo, (pozri tiež časť

2 „Ukončite užívanie Tibolónu Aristo a ihneď vyhľadajte lekára.“)

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
- zhrubnutie výstelky maternice
- vaginálna infekcia spôsobená hubami (napr. kandidóza)
- bolesť panvy
- tkanivové zmeny krčka maternice
- zápal pyskov a pošvy (tzv. vulvovaginitída)
- abnormality v stere krčku maternice.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- akné
- bolestivé bradavky alebo prsia
- infekcie spôsobené hubami.

Iné vedľajšie účinky pozorované po uvedení lieku Tibolón Aristo na trh boli:

- závrat, bolesť hlavy, migréna
- depresia
- kožné problémy ako je vyrážka alebo svrbenie
- strata zraku alebo rozmazané videnie
- žalúdočno-črevná nevoľnosť
- zadržiavanie tekutín
- bolesť kĺbov, bolesť svalov
- zmeny v činnosti pečene.

U žien užívajúcich Tibolón Aristo boli hlásené prípady rakoviny sliznice maternice, rakoviny prsníka a mozgová príhoda (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“ v časti 2).

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 (nodózny erytém)
- vyrážka so začervenaním alebo rankami v tvare terča (multiformný erytém)
- porucha kože s krvácaním (cievna purpura).

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.

Hlásenie vedľajších účinkov

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. 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 Tibolón Aristo**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že blistrové balenie je poškodené.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6. **Obsah balenia a ďalšie informácie**

Čo Tibolón Aristo obsahuje

Liečivo je tibolón.

Každá tableta obsahuje 2,5 mg tibolónu.

Ďalšie zložky sú zemiakový škrob, monohydrát laktózy, stearan horečnatý (rastlinného pôvodu) a askorbylpalmitát.

Ako vyzerá Tibolón Aristo a obsah balenia

Tibolón Aristo sú biele až belavé, ploché okrúhle tablety s priemerom približne 6 mm.

Nachádzajú sa v balení 1x28 a 3x28 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8–10, 13435 Berlín, Nemecko

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Tibolone Aristo	IT
Tibolone 2.5 mg tablets	UK
Tibolon Aristo	CZ
Tibolone Aristo 2.5 mg tablets	IE
Tibolone Aristo	PL
Tibolón Aristo 2,5 mg tablety	SK
Tibolon Aristo 2,5 mg tabletter	SE
Tibolon Aristo 2,5 mg tablets	NO
Tibolon Aristo 2,5 tabletit	FI

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v júni 2018.