

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210377
Разрешение №	64391
ВГ/МА/МР	16-01-2024
Издание №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Айвиал 2,5 mg таблетки
Aivial 2.5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg тиболон (*tibolone*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: всяка таблетка съдържа 43,2 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до белезникави необвити кръгли таблетки с диаметър 6 мм, със скосен ръб, без означения.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоми на естрогенен дефицит при жени в менопауза, повече от една година след настъпване на менопаузата.
- Превенция на остеопороза при жени в менопауза, с висок риск от бъдещи фрактури, при които са налице непоносимост или противопоказания за прилагане на други лекарствени продукти, показани за профилактика на остеопороза (вж. също така точка 5.1).

При всички жени решението да се предприеме Айвиал трябва да е базирано на 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 начин на приложение

Дозировка

Дозата е една таблетка дневно. Таблетките трябва да се приемат с малко вода или друга течност, за предпочитане 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 Айвиал не трябва да се прилага допълнително прогестоген.

Начало на лечението с Айвиал

Пациентките, при които менопаузата настъпва по естествен път, трябва да започнат лечението с Айвиал поне 12 месеца след последното им естествено менструално кръвотечение. При менопауза настъпила вследствие на хирургична-интервенция, терапията с Айвиал може да започне веднага.

Жените, лекувани с аналози на гонадотропин-освобождаващ хормон (ГОН) например от ендометриоза, могат незабавно да започнат лечение с Айвиал.



Всяко нередовно/непланирано вагинално кървотечение независимо дали по време на хормонозаместителна терапия (ХЗТ) или не, трябва да се изследва, за да се изключи злокачествено заболяване преди започването на Айвиал (вж. точка 4.3).

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

Пациентките, които преминават от секвентен продукт за ХЗТ, трябва да започнат терапията с Айвиал в първия ден след приключване на предишната терапия. При преминаване от комбиниран продукт с постоянен състав за ХЗТ, лечението 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 трябва да се взема, а следващата се взема по обичайното време. Пропускането на таблетка може да увеличи вероятността от пробивно кървене или зацапване.

Педиатрична популация

Използването на Айвиал при педиатричната популация не е релевантно.

Жени в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата за пациентки в старческа възраст. Има ограничен опит за лечение на жени на възраст над 65 години.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Бременност и кърмене.
- Анамнеза за потвърден или предполагаем рак на гърдата - тиболон е повишил риска от рецидив на рак на гърдата в плацебо контролирано проучване.
- Установени или подозирани естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума).
- Недиагностицирано генитално кървене.
- Нелекувана ендометриална хиперплазия.
- Предишна или настояща венозна тромбоемболия (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия).
- Потвърдени тромбофилни нарушения (напр. дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин, вж. точка 4.4).
- Всяка анамнеза за артериално тромбоемболично заболяване (напр. ангина, миокарден инфаркт, инсулт или преходна исхемична атака (ТИА)).
- Остро чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробно заболяване, ако показателите за чернодробна функция не са се възстановили до нормални стойности.
- Порфирия.
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на постменопаузалните симптоми с Айвиал трябва да бъде започнато само ако тези симптоми сериозно 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 Айвиал трябва да бъде продължено, само ако ползите са повече от рисковете.

Рисковете от инсулт, рак на гърдата и, при жени със запазена матка, рак на ендометриума (вж. по-долу и раздел 4.8) трябва да бъдат внимателно преценени за всяка жена според нейните индивидуални



рискови фактори и като се вземат предвид честотата и характеристиките както на карциномите, така и на инсулта, по отношение на отговора им към лечение, заболяемостта и смъртността.

Данните за рисковете, свързани с ХЗТ или тиболон при лечението на преждевременна менопауза, са ограничени. Въпреки това, поради ниското ниво на абсолютен риск при по-младите жени балансът, е възможно отношението на ползите и рисковете при тези жени да бъде по-благоприятен, отколкото при по-възрастни жени.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване или повторно прилагане на ХЗТ или тиболон трябва да се снесе пълна медицинска и фамилна анамнеза на пациентката. Анамнезата, заедно с противопоказанията и предупрежденията за употреба, трябва да бъдат отправна точка за медицинските прегледи (вкл. на таза и гърдите).

По време на лечението се препоръчват периодични профилактични прегледи, чието естество и честота са адаптирани за конкретната пациентка. Пациентките трябва да бъдат инструктирани за какви промени в гърдите си трябва да съобщят на лекаря или медицинската сестра (вж. „Рак на гърдата“ по-долу). Изследвания, включително подходяща образна диагностика, като например мамография, трябва да бъдат направени съгласно общоприетите в момента скринингови практики, модифицирани спрямо клиничните нужди на пациентката.

Състояния, изискващи наблюдение

При наличие или 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 Айвиал, и по-специално:

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза.
- Рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу).
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, като например наследственост по първа линия за рак на гърдата.
- Хипертония.
- Чернодробни нарушения (напр. чернодробен аденом).
- Захарен диабет със или без съдови усложнения.
- Холелитиаза.
- Мигрена или (тежко) главоболие.
- Системен лупус еритематодес.
- Анамнеза за ендометриална хиперплазия (вж. по-долу).
- Епилепсия.
- Астма.
- Отосклероза.

Причини за незабавно прекратяване на терапията:

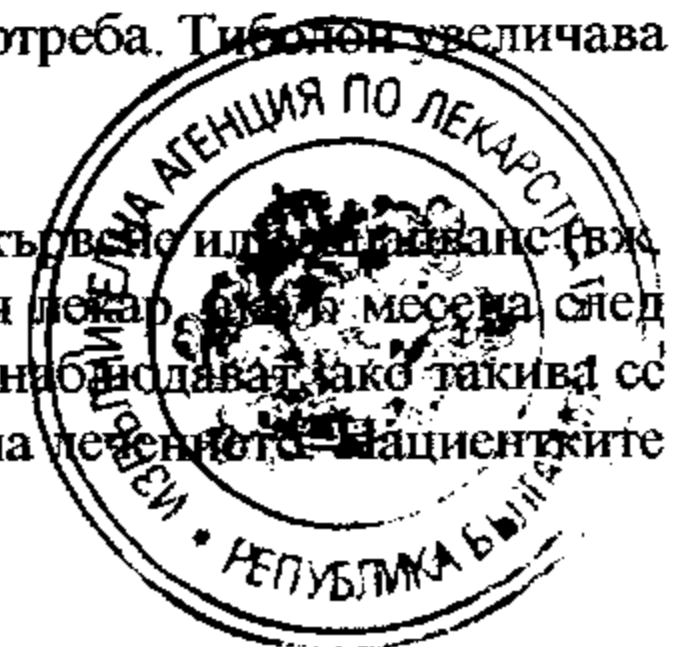
Терапията трябва да бъде прекратена в случай на откриване на противопоказание и в следните случаи:

- жълтеница или влошаване на чернодробната функция;
- значително повишаване на кръвното налягане;
- новопоявило се мигренозно главоболие;
- бременност.

Ендометриална хиперплазия и рак на ендометриума

Въпреки че наличните данни от рандомизирани контролирани клинични изпитвания са противоречиви, наблюдационните проучвания показват, че жени, на които е предписан Айвиал в обичайната клинична практика, са с повишен риск от диагностициране на рак на ендометриума (вж. точка 4.8). При тези проучвания рискът се е повишил с увеличаване на продължителността на употреба. Тиболон увеличава дебелината на ендометриума, намерена с трансвагинални ултразвук.

През първите няколко месеца от лечението може да се наблюдава пробивно кървене или обилно кървене (вж. точка 5.1). Пациентките трябва да бъдат посъветвани да съобщават на своя лекар, ако в месеца след началото на терапията пробивно кървене или зацапване продължават да се наблюдават, ако такива се появят за първи път след този период или продължават след прекратяване на лечението. Пациентките



трябва да бъдат насочени за гинекологична консултация, която може да включва ендометриална биопсия за изключване на злокачествени образувания на ендометриума.

Рак на гърдата

Мета-анализ на епидемиологични проучвания, включително проучването Милион жени (Million Women Study, MWS), доказва значително повишаване на риска от рак на гърдата, свързан с прилагането на дози от 2,5 mg. Рискът се проявява след 3 години на прилагане и се увеличава с продължителността на приема (вж. точка 4.8). След прекратяване на лечението допълнителният риск намалява с времето и периодът за връщане към изходните нива зависи от продължителността на предходното използване на ХЗТ. Когато ХЗТ е продължила за над 5 години, рискът може да се запази в продължение на 10 или повече години.

Няма данни за запазване на риска след спиране на тиболон, но не може да се изключи подобен модел.

ХЗТ, особено комбинирано лечение с естроген-прогестаген, увеличава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно на радиологичното откриване на рак на гърдата.

Рак на яйчника

Ракът на яйчника се наблюдава много по-рядко отколкото рака на гърдата.

Епидемиологичните данни от голям мета-анализ предполагат леко повишен риск при жени, приемащи ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява в рамките на 5 години от употребата и намалява с течение на времето след спиране на приема.

Някои други проучвания, включително изпитването Инициатива за здравето на жената (Women's Health Initiative (WHI)), предполагат че употребата на комбинирана ХЗТ може да е свързана с подобен или леко понижен риск (вж. точка 4.8).

Проучването Милион жени показва, че относителният риск от развитието на рак на яйчника при употребата на тиболон е подобен на риска, свързан с използването на други видове ХЗТ.

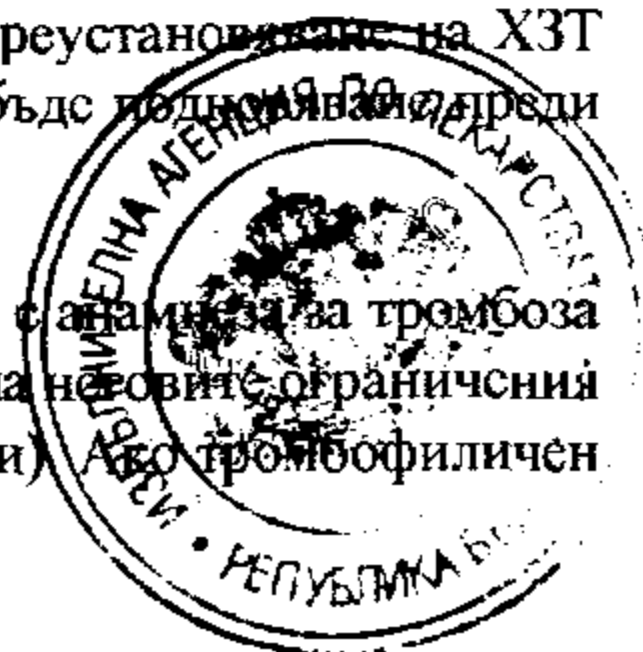
Венозна тромбоемболия

ХЗТ с естроген или с естроген-прогестаген се асоциира с 1,3-3 пъти по-висок риск за развитие на венозна тромбоемболия (ВТЕ), а именно дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия. Появата на такъв инцидент е по-вероятна през първата година на ХЗТ отколкото по-късно в процеса на лечението (вж. точка 4.8). В епидемиологично проучване на база данни във Великобритания се установява, че рискът от ВТЕ, свързан с приема на тиболон, е по-нисък от риска, свързан с конвенционална ХЗТ, но малък брой жени са приемали тиболон и не може да се изключи слабо повишаване на риска в сравнение с липсата на употреба.

Пациентки с установена тромбофилия са с повишен риск от ВТЕ, а ХЗТ или тиболон могат да допринесат за този риск. Ето защо ХЗТ с противопоказана при тези пациентки (вж. точка 4.3).

Общоприетите рискови фактори за развитие на венозна тромбоемболия включват употреба на естрогени, напреднала възраст, голяма хирургична интервенция, продължително обездвижване, затлъстяване (индекс на телесна маса $> 30 \text{ kg/m}^2$), бременност/следродилен период, системен лупус еритематозес (СЛЕ) и рак. Няма консенсусно мнение по въпроса за възможната роля на варикозните вени за ВТЕ. Както при всички други пациенти непосредствено след операция, трябва да се обмислят профилактични мерки за предотвратяване на следоперативна ВТЕ. Ако след елективна хирургична операция се очаква продължително обездвижване, се препоръчва временно преустановяване на ХЗТ или на приема на тиболон от 4 до 6 седмици по-рано. Лечението не бива да бъде възобновено преди пълното раздвижване на пациентката.

На жени без лична анамнеза за ВТЕ, но с близки родственици от първа степен с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да се предложи скрининг след внимателно разясняване на неговите ограничения (чрез скрининг се определя само съотношението на тромбофиличните дефекти). Ако тромбофиличен



дефект се установи отделно с тромбоза при членове на семейството или дефектът е тежък (като например дефицит на антитромбин, протеин S или протеин C или комбинация от дефекти), ХЗТ или тиболон са противопоказани.

При жени, които са на лечение с антикоагуланти, трябва внимателно да се прецени съотношението полза-риск за употребата на ХЗТ или тиболон.

Ако ВТЕ се появи след започване на лечението, приемът на лекарствения продукт трябва да бъде преустановен. Пациентите трябва да уведомят незабавно своя лекар, ако установят някой от възможните симптоми на венозна тромбоемболия (като например болезнено подуване на крак, внезапна болка в гърдите, диспнея).

Исхемична болест на сърцето (ИБС)

Рандомизирани, контролирани клинични изпитвания не доказват наличие на протективен ефект срещу миокарден инфаркт при жени със или без настояща ИБС, които са присмали комбинирани естроген-прогестоген или само естроген-съдържащи продукти за ХЗТ. В епидемиологично проучване на GPRD не са открити данни за протективен ефект срещу миокарден инфаркт при постменопаузални жени, приемащи тиболон.

Исхемичен инсулт

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

Други състояния

Пациенти с редки наследствена проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Айвиал не е предназначен за употреба като контрацептив.

Лечението с тиболон води до значително дозозависимо 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 се понижават. Намалването на общия холестерол и VLDL-C нивата не е дозозависимо. Нивата на LDL-C остават непроменени. Клиничното значение на тези находки 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 установена хипертриглицеридемия трябва да бъдат проследявани отблизо по време на лечение с естроген или с ХЗТ, поради съобщения за редки случаи на голямо увеличение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит, при лечение с естроген в условията на хипертриглицеридемия.

Терапията с тиболон води до незначително намаляване на нивото на тиреоид-свързващия глобулин (TBG) и общия T4. Нивата на общия T3 остават непроменени. Тиболон намалява нивото на глобулина, свързващ половите хормони (SHBG), докато нивата на кортикоид-свързващия глобулин (CBG) и свободния кортизол остават непроменени.

Употребата на ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Има данни за повишен риск от възможна деменция при жени, които започват продължителна ХЗТ, комбинирана или само с естроген, след навършване на 65 години.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като тиболон може да повиши фибринолитичната активност в кръвта, това може да засили ефекта на антикоагулантите. Този ефект е демонстриран с варфарин. Следователно при едновременна



употреба на Айвиал и антикоагуланти е необходимо повишено внимание, особено при започване и спиране на приема на Айвиал. При необходимост дозата на варфарни трябва да се коригира.

Има ограничена информация относно фармакокинетичните взаимодействия с тиболон. Едно *in vivo* проучване показва, че едновременното лечение с тиболон повлиява умерено фармакокинетиката на субстрата на цитохром P450 3A4 мидазолам. Въз основа на това може да се очакват лекарствени взаимодействия с други субстрати на CYP3A4.

Веществата, индуциращи CYP3A4, като барбитурати, карбамазепин, хидантоини и рифампицин, могат да подобрят метаболизма на тиболон и по този начин да повлияят на терапевтичния му ефект.

Растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*), могат да индуцират метаболизма на естрогени и прогестагени чрез CYP3A4. От клинична гледна точка повишеният метаболизъм на естрогени и прогестагени може да доведе до намален ефект и промени в профила на маточното кървене.

Ефект на ХЗТ с естрогени върху други лекарствени продукти

Доказано е, че хормоналните контрацептиви, съдържащи естрогени, значително намаляват плазмените концентрации на ламотрижин при едновременно приложение поради индуциране на глюкуронирането на ламотрижин. Това може да намали контрола на пристъпите. Въпреки че потенциалното взаимодействие между хормонозаместителната терапия и ламотрижин не е проучвано, очаква се, че съществува подобно взаимодействие, което може да доведе до намаляване на контрола на пристъпи при жени, приемащи двата лекарствени продукта заедно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Айвиал е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Ако бремеността настъпи по време на лечение с Айвиал, лечението трябва незабавно да бъде преустановена. Няма клинични данни за ефекта на тиболон върху бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Айвиал е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

При проучвания върху животни, тиболон показва антифертилно действие, дължащо се на хормоналните му свойства.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Айвиал не повлиява активното внимание и концентрацията.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В този раздел са описани нежелани лекарствени реакции, установени при провеждането на 21 плацебо-контролирани клинични проучвания (включително проучването LIFT), в което са участвали 4 079 жени, приемащи терапевтични дози (1,25 mg или 2,5 mg) тиболон и 3 476 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 тиболон

Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
----------------------	---------------------------------------	--	---



Нарушения на метаболитизма и храненето		Едем**	
Стомашно-чревни нарушения	Болки в долната част на корема	Дискомфорт в корема**	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Абнормно окосмяване	Акне	Пруритус**
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Влагалищно течение Удебеляване на ендометриума Постменопаузален кръвоизлив Чувствителност на гърдите Генитален сърбеж Вагинална кандидоза Вагинален кръвоизлив Тазова болка Дисплазия на маточната шийка 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 е повишена при Айвиал в сравнение с плацебо.

** Тези нежелани лекарствени реакции са идентифицирани чрез постмаркетингово наблюдение. Категорията на честотата е оценена въз основа на съответните клинични изпитвания.

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани и други нежелани лекарствени реакции, като замаяване, обрив, себорейен дерматит, главоболие, мигрена, зрителни нарушения (вкл. двойно виждане), депресия, ефекти върху мускулно-скелетната система като артралгия или миалгия и промени в чернодробните показатели.

Риск от рак на гърдата

- При жени, получаващи комбинирана естроген-прогестоген терапия в продължение на повече от 5 години, се съобщава за повишаване на риска от рак на гърдата до 2 пъти.
- Повишеният риск при приемане на естроген-съдържащ продукт и тиболон е по-нисък от този при приемане на естроген-прогестаген комбинация.
- Степента на риск зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).
- Представени са резултати от най-голямото епидемиологично проучване Милион жени.

Таблица 2. Проучване Милион жени – Изчислен допълнителен риск за рак на гърдата след петгодишна употреба

Възраст (Години)	Честота на 1000 жени, които никога не са приемали ХЗТ за период от 5 години (*2)	Коефициент на риск (95% CI) (*3)	Допълнителни случаи на 1000 жени, приемали ХЗТ за период от 5 години (95% CI)
Естроген-съдържаща ХЗТ			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Комбинация естроген-прогестоген			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Тиболон			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
*2: Взето от изходните нива на заболяемост в развитите страни			
*3: Коефициент на общия риск. Коефициентът на риск не е постоянен, а ще се увеличи с увеличаване продължителността на употреба			

Риск от ендометриален карцином

Жени в постменопауза с матка

Рискът от ендометриален карцином е около 5 на всеки 1 000 жени с интактна матка, които не използват ХЗТ или тиболон.

Рандомизираното, плацебо-контролирано изпитване, включващо жени, непреминали скрининг за изходна ендометриална патология и по този начин отразяващо клиничната практика, е установило най-висок риск от ендометриален карцином (проучването LIFT, средна възраст 68 години). В това проучване не са диагностицирани никакви случаи на ендометриален карцином в групата, получаваща плацебо (n = 1 773) след 2,9 години, в сравнение с 4 случая на ендометриален карцином в групата, получаваща тиболон (n = 1 746). Това отговаря на диагностициране на 0,8 допълнителни случая на ендометриален карцином на всеки 1 000 жени, които използват тиболон в продължение на една година в рамките на това проучване (вж. точка 4.4).

Рак на яйчниците

Използването само на естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ е свързано с леко повишен риск от диагностициране на рак на яйчниците (вж. точка 4.4).

Мета-анализ на 52 епидемиологични проучвания съобщава за повишен риск от рак на яйчниците при жени, които в момента използват ХЗТ, в сравнение с жени, които никога не са използвали ХЗТ (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). За жени на възраст от 50 до 54 години, приемащи в продължение на 5 години ХЗТ, това води до около 1 допълнителен случай на 2000 потребители. При жени на възраст от 50 до 54 години, които не приемат ХЗТ, около 2 жени на 2000 биха били диагностицирани с рак на яйчниците за период от 5 години.

В проучването Милион жени приемането на тиболон в продължение на 5 години води до 1 допълнителен случай на 2500 лекувани (вж. точка 4.4).

Риск от венозна тромбоемболия

ХЗТ се свързва с 1,3-3 пъти повишаване на относителния риск за развитие на венозна тромбоемболия (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия. Появата на такъв инцидент е по-вероятна през първата година на употреба на ХЗТ (вж. точка 4.4).

Представени са резултати от проучванията WHI:

Таблица 3. Проучвания WHI - Допълнителен риск за ВТЕ при 5-годишна употреба

Възраст (Години)	Честота на 1000 жени в плацебо-рамното за период от 5 години	Коефициент на риск (95% CI)	Допълнителни случаи на 1000 жени, приемали ХЗТ
Само перорален естроген (*4)			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Перорална комбинация естроген-прогестерон			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*4: Проучване при жени с отстранена матка

Риск от исхемична болест на сърцето

Рискът от исхемична болест на сърцето е слабо повишен при жени, приемащи комбинирана естроген-прогестоген ХЗТ, на възраст над 60 години (вж. точка 4.4). Няма данни, които да показват, че рискът от миокарден инфаркт при прием на тиболон е различен от риска при прием на други продукти за ХЗТ.

Риск от исхемичен инсулт



Относителният риск от исхемичен инсулт не зависи от възрастта или от продължителността на лечение, но тъй като изходният риск е силно зависим от възрастта, то общият риск от исхемичен инсулт при жени, които използват ХЗТ или тиболон, ще нараства с възрастта - вижте точка 4.4.

Употребата на терапия само с естроген и с естроген + прогестаген е свързана с до 1,5 пъти повишен относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не се увеличава по време на употреба на ХЗТ.

2,9-годишно рандомизирано контролирано проучване е изчислило 2,2-кратно увеличение на риска от инсулт при жени (средна възраст 68 години), които са използвали 1,25 mg тиболон (28/2249) в сравнение с плацебо (13/2257). По-голямата част (80%) от инсултите са били исхемични.

Изходният риск от инсулт е силно зависим от възрастта. По този начин изходната честота за период от 5 години се оценява на 3 на 1000 жени на възраст 50-59 години и 11 на 1000 жени на възраст 60-69 години.

За жените, които използват тиболон в продължение на 5 години, броят на допълнителните случаи се очаква да бъде около 4 на 1000 пациентки на възраст 50-59 години и 13 на 1000 пациентки на възраст 60-69 години.

Таблица 4. Комбинирани проучвания WHI - Допълнителен риск за исхемичен удар (*5) при 5-годишна употреба

Възраст (Години)	Честота на 1000 жени в плацебо-рамото за период от 5 години	Коефициент на риск (95% CI)	Допълнителни случаи на 1000 жени, приемали ХЗТ за период от 5 години
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*5 не се прави разлика между исхемичен и хеморагичен инсулт

Съобщавани са и други нежелани реакции във връзка с лечението с естроген/прогестаген:

- Заболяване на жлъчния мехур.
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: хлоазма, сритсма мултиформе, възловидна сритсма, съдова пурпура.
- Вероятна деменция на възраст над 65 години (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АТС код: G03CX01, други естрогени.



След перорално приложение, тиболон бързо се метаболизира до три съединения, които допринасят за фармакодинамичния профил на Айвиал. Два от тези метаболита (3 α -ОН-тиболон и 3 β -ОН-тиболон) имат естрогеноподобна активност, докато третият метаболит (4 Δ -изомер на тиболон) проявява прогестогенна и андрогеноподобна активност.

Тиболон замества загубата на естроген при жени в постменопауза и облекчава менопаузалните симптоми. Тиболон предотвратява загубата на костно вещество вследствие на менопаузата или отстраняване на яйчниците.

Информация за тиболон от клинични проучвания:

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 (вж. точки 4.4 и 4.8).

Аменорея е съобщавана при 88% от жените, използващи 2,5 mg тиболон след 12-месечно лечение. Пробивно кървене и/или зацапване е съобщавано 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 на 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.

В проучването LIFT, тиболон е намалил броя на жените (на средна възраст 68 години) с нови фрактури на прешлените в сравнение с плацебо по време на трите години лечение (ITT: съотношение на рисковете тиболон към плацебо 0,57; 95% CI [0,42, 0,78]).

След двугодишно лечение с тиболон (2,5 mg), увеличението на костната плътност в лумбалната област на гръбначния стълб (BMD) е $2,6 \pm 3,8\%$. При 76% от пациентите се наблюдава запазване или увеличаване на BMD в лумбалната зона. Резултатите са потвърдени и от второ проучване

Тиболон (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 $1,7 \pm 3,0\%$ за цялата област на бедрото. 72,5% от жените са запазили или увеличили костната плътност в основата на бедрената кост. Второ проучване показва увеличение на костната плътност в основата на бедрената кост $1,3 \pm 5,1\%$ и $2,9 \pm 3,4\%$ за цялата област на бедрото след двугодишно лечение. 84,7% от жените са запазили или увеличили BMD в областта на бедрото 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

Абсорбция и биотрансформация

След перорално приложение, тиболон се абсорбира бързо и пълно. Поради бързия метаболизъм плазмените нива на тиболон са много ниски. Плазмените нива на Δ 4-изомера на тиболон са също много ниски. Следователно някои от фармакокинетичните параметри не могат да бъдат определени. Пиковите плазмени нива на 3 α -ОН и 3 β -ОН метаболитите са по-високи, без да се получава мултиране.

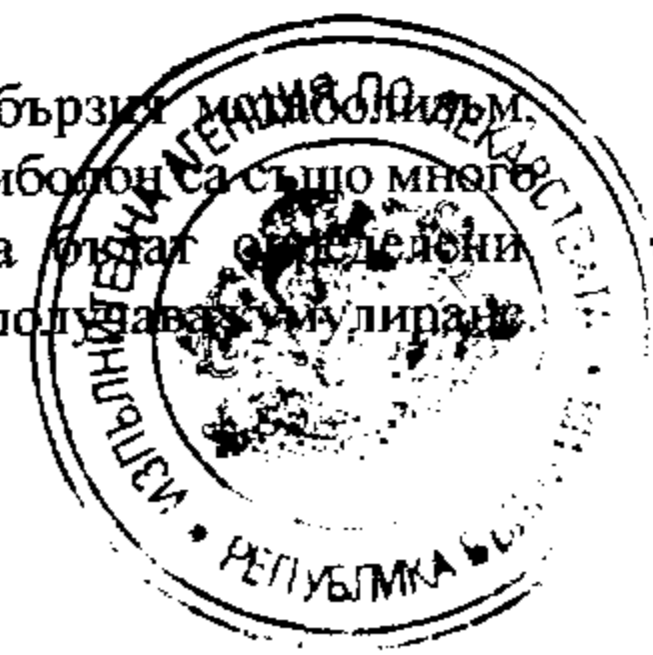


Таблица 5. Фармакокинетични параметри на тиболон (2,5 mg)

	Тиболон		3 α -ОН метаболит		3 β -ОН метаболит		Δ 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)	-	-	52,23	44,73	16,23	9,20	-	-

SD = еднократна доза ; MD = многократна доза

Елиминиране

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

Приемът на храна не повлиява значително степента на абсорбция.

Други специални популации

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания върху животни, тиболон показва антифертилно и ембриотоксично действие, дължащо се на хормоналните му свойства. Тиболон няма тератогенен ефект при мишки и плъхове. Тиболон 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 карциногенен ефект върху някои породи плъхове (чернодробни тумори) и мишки (тумори на жлъчката), клиничната значимост на тези данни е неясна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Манитол
Картофено нишесте
Магнезиев стеарат
Аскорбил палмитат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид съдържание на опаковката

Пробивна опаковка от прозрачен PVC-Al блистер. Опаковки: картонени кутии, съдържащи 1, 3 или 6 блистера с 28 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aicore Life Sciences B.V.
Voxbergerweg 119
7431 PM Dierenveen
Нидерландия
Тел.: +31611923166
info@aicorelifesciences.nl

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер: 20210377

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: Декември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2023

