

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIVIAL 2,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene:
Principio attivo: tibolone 2,5 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio 100 mg
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse bianche, rotonde e piatte, con estremità arrotondate, del diametro di 6 mm, codificate "MK" su 2 da un lato e "Organon*" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dei sintomi da deficit di estrogeni nelle donne in post-menopausa, dopo più di un anno dalla menopausa.
- Prevenzione dell'osteoporosi in donne in post-menopausa, ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni ad altri medicinali autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi.

Per tutte le donne, la decisione di prescrivere Livial deve essere basata su una valutazione dei rischi individuali complessivi della paziente, in particolare nelle donne di età superiore ai 60 anni si deve tenere in considerazione il rischio di ictus (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia è di una compressa al giorno. Nelle pazienti anziane non è necessario alcun aggiustamento della posologia. Le compresse di Livial devono essere ingerite con un bicchiere d'acqua o altra bevanda, preferibilmente alla stessa ora del giorno.

Per iniziare e continuare il trattamento dei sintomi della post-menopausa, deve essere usata la dose minima efficace, per il minor tempo possibile (vedere anche il paragrafo 4.4).

Al trattamento con Livial non deve essere aggiunto un progestinico.

Modo di somministrazione

Iniziare la terapia con LIVIAL

Le donne con menopausa spontanea devono iniziare il trattamento con Livial almeno 12 mesi dopo l'ultimo ciclo mestruale spontaneo. Nel caso di menopausa indotta (chirurgicamente), il trattamento con Livial può iniziare immediatamente.

Prima di iniziare Livial deve essere effettuata una valutazione di qualsiasi sanguinamento vaginale irregolare o inatteso, sia nell'ambito della TOS che al di fuori di essa, per il quale non vi sia una causa accertata (vedere paragrafo 4.3).

Passaggio da una terapia ormonale sostitutiva (TOS) sequenziale o continua

Se la donna proviene da una TOS con un preparato sequenziale, il trattamento con Livial deve iniziare il giorno dopo il completamento della terapia precedente.

Se la donna proviene da una TOS con un preparato combinato-continuo, il trattamento può iniziare in qualunque momento.

Compresa dimenticata

Una compressa dimenticata deve essere presa non appena ci si ricordi di farlo, a meno che non siano trascorse più di 12 ore dall'ora in cui di solito si prende Livial. In quest'ultima circostanza, la dose dimenticata non deve essere presa e la compressa successiva deve essere assunta come di consueto. La dimenticanza di una compressa può aumentare la possibilità di emorragia da rottura e spotting.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Gravidanza ed allattamento
- Cancro della mammella pregresso, sospetto o accertato. In uno studio controllato con placebo, Livial ha aumentato il rischio di recidiva del cancro alla mammella
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti sospetti o accertati (ad es. carcinoma endometriale)
- Sanguinamento genitale non diagnosticato
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolia venosa in atto o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Patologie trombofiliche note (ad es. carenza di proteina C, di proteina S, o di antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Storia di malattia tromboembolica arteriosa (ad es. angina, infarto del miocardio, ictus o attacco ischemico transitorio)
- Epatopatia acuta o storia di epatopatia, finché gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma
- Porfiria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, Livial deve essere iniziato solo nel caso in cui i sintomi influenzino sfavorevolmente la qualità della vita. In ogni caso, un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici deve essere effettuata almeno annualmente e Livial deve essere continuato solo fino a quando il beneficio ottenuto sia superiore al rischio.

Il rischio di ictus, di cancro della mammella e, nelle donne non isterectomizzate, di cancro dell'endometrio (vedere di seguito e paragrafo 4.8) deve essere attentamente valutato per ogni singola donna, alla luce dei fattori di rischio individuali e tenendo in considerazione la frequenza e le caratteristiche di entrambe le forme di cancro e dell'ictus, in termini di responsività al trattamento, morbilità e mortalità.

L'evidenza riguardante il rischio associato con TOS o con tibolone nel trattamento della menopausa prematura è limitata. Tuttavia, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto dei benefici e dei rischi per queste donne può essere più favorevole rispetto alle donne più anziane.

Esame medico e controlli successivi

Prima di iniziare o riprendere una TOS o tibolone deve essere eseguita da parte del medico un'anamnesi familiare e personale completa. Deve inoltre essere eseguita una visita generale (incluso l'esame di pelvi e seno), guidata dalla storia clinica e dalle controindicazioni ed avvertenze per l'uso. Durante il trattamento, sono raccomandati controlli clinici periodici di natura e frequenza adattate al singolo caso. Le donne

dovrebbero essere consigliate di riferire al proprio medico ogni cambiamento nel loro seno (vedere di seguito “Cancro della mammella”).

Indagini cliniche, inclusa un’appropriata diagnostica per immagini, ad es. la mammografia, devono essere eseguite, in linea con i protocolli clinici correntemente accettati ed adattati alle necessità cliniche del singolo caso.

Condizioni che richiedono un particolare controllo

Nel caso una delle seguenti condizioni sia presente, o sia stata presente in passato, e/o sia stata aggravata dalla gravidanza o da un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere seguita attentamente. Si tenga in considerazione che queste condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Livial:

- Leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad es. ereditarietà di primo grado per cancro della mammella
- Ipertensione
- Epatopatie (es. adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- Colelitiasi
- Eemicrania o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistemico
- Anamnesi positiva per iperplasia endometriale (vedere di seguito)
- Epilessia
- Asma bronchiale
- Otosclerosi

Indicazioni per un’immediata sospensione del trattamento:

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso nel caso venga evidenziata una controindicazione e nei seguenti casi:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica
- Aumento significativo della pressione arteriosa
- Insorgenza di cefalea di tipo emicranico

Iperplasia dell’endometrio e carcinoma

- I dati disponibili ottenuti da studi clinici controllati, randomizzati sono contraddittori; tuttavia, studi osservazionali hanno consistentemente mostrato che le donne alle quali è prescritto Livial nella pratica clinica normale presentano un rischio aumentato di aver diagnosticato un cancro dell’endometrio (vedere anche paragrafo 4.8). In questi studi il rischio aumentava all’aumentare della durata d’uso. Il tibolone aumenta lo spessore della parete dell’endometrio, misurato con ecografia trans vaginale.
- Durante i primi mesi di trattamento possono verificarsi emorragia da rottura e spotting (vedere paragrafo 5.1). Le donne debbono essere avvisate di riferire qualunque emorragia da rottura o spotting che fosse ancora presente dopo 6 mesi di trattamento, che cominci dopo questo periodo o che continui una volta che il trattamento è stato interrotto. La donna deve essere inviata ad un controllo ginecologico che includa, possibilmente, la biopsia dell’endometrio, per escludere forme maligne dell’endometrio.

Cancro della mammella

- Una metanalisi di studi epidemiologici prospettici, tra cui lo studio Million Women Study (MWS), ha mostrato un significativo aumento del rischio di cancro della mammella in associazione all’utilizzo della dose da 2,5 mg. Il rischio è diventato evidente nell’arco di 3 anni di utilizzo ed è aumentato con la durata dell’assunzione, vedere paragrafo 4.8. Dopo l’interruzione del trattamento, il rischio aggiuntivo diminuirà con il tempo e il tempo necessario per tornare al valore basale dipende dalla durata del precedente utilizzo della TOS. Qualora la TOS fosse stata assunta per un periodo superiore a 5 anni, il rischio può persistere per 10 anni o più a lungo.

In riferimento a tibolone, non sono disponibili dati sulla persistenza del rischio dopo la relativa interruzione, ma non si può escludere un andamento simile.

Cancro dell'ovaio

- Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o di estrogeni più progestinici, che diventa manifesto entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa.

Alcuni altri studi, incluso lo studio "Women's Health Initiative" (WHI), suggeriscono che l'uso di una TOS combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio "Million Women Study", il rischio relativo di cancro dell'ovaio con l'uso di tibolone era simile al rischio associato ad altri tipi di TOS.

Tromboembolia venosa

- La TOS a base di estrogeni o estro-progestinici è associata ad un aumento del rischio di 1,3-3 volte di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), cioè trombosi venosa profonda od embolia polmonare. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.8). In uno studio epidemiologico che usava un database del Regno Unito, il rischio di TEV in associazione con tibolone era più basso rispetto al rischio associato con la TOS convenzionale, ma soltanto una piccola proporzione di donne usava correntemente tibolone e non può essere escluso un piccolo aumento del rischio rispetto al non uso.
- Pazienti con stati trombofilici accertati hanno un aumento del rischio di TEV e la TOS o il tibolone possono aumentare questo rischio. Pertanto la TOS è controindicata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio di TEV generalmente riconosciuti includono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, gli interventi di chirurgia maggiore, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI>30 kg/m²), la gravidanza/il periodo postpartum, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non vi è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nella TEV. Come in tutti i pazienti che sono nel periodo post-operatorio, è necessario che siano prese in considerazione le misure profilattiche per prevenire gli episodi di TEV post-operatoria. Se un'immobilizzazione prolungata deve seguire gli interventi di chirurgia elettiva, si raccomanda la sospensione temporanea della TOS o del tibolone 4-6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non deve essere ripreso fino a completa mobilizzazione della paziente.
- In donne che non hanno una storia personale di TEV ma con un familiare di primo grado con una storia di trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo un'attenta consulenza sui suoi limiti (soltanto una proporzione di difetti trombofilici sono identificati tramite lo screening). Se nei familiari è identificato un difetto trombofilico che segrega con trombosi o se il difetto è "grave" (ad es., carenze di antitrombina, di proteina S, o di proteina C o una combinazione di difetti) la TOS o tibolone sono controindicati.
- Le donne che sono già in terapia anticoagulante richiedono un'attenta valutazione del rapporto beneficio-rischio di un uso di TOS o tibolone.
- Se si sviluppa una tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvertite di mettersi in contatto con il proprio medico immediatamente in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolia venosa (es. arto inferiore gonfio e dolente, improvviso dolore toracico, dispnea).

Patologia cardiaca coronarica (CAD)

- Studi clinici randomizzati controllati non hanno evidenziato alcuna protezione nei confronti dell'infarto del miocardio in donne con o senza presenza di CAD che ricevevano una TOS a base di estrogeni-progestinici o soltanto di estrogeni. In uno studio epidemiologico che usava il GPRD non è stata trovata alcuna evidenza di protezione nei confronti dell'infarto del miocardio in donne in post-menopausa che ricevevano tibolone.

Ictus ischemico

- Il tibolone aumenta il rischio di ictus ischemico dal primo anno di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di base di ictus è fortemente correlato all'età e quindi l'effetto del tibolone è maggiore con l'aumentare dell'età.

Altre condizioni

- Pazienti con rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
- Non è previsto l'uso di Livial a scopo contraccettivo.
- Il trattamento con Livial mostra una marcata diminuzione dose-dipendente dei livelli di colesterolo-HDL (da -16,7% con la dose di 1,25 mg a -21,8% con la dose da 2,5 mg dopo due anni). Anche i livelli di trigliceridi totali e lipoproteina(e) sono risultati ridotti. La diminuzione dei livelli di colesterolo totale e colesterolo VLDL-C non è risultato dose dipendente; i livelli di LDL-C sono risultati immutati. Le implicazioni cliniche di questi risultati non sono note.
- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica e, pertanto, pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente osservate.
- Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite attentamente durante la terapia con estrogeni da soli o con la TOS. Rari casi di pancreatite conseguente ad un notevole aumento dei trigliceridi plasmatici sono stati riportati in donne con preesistente ipertrigliceridemia sottoposte a terapia con solo estrogeni.
- Il trattamento con Livial provoca una lieve diminuzione della tireoglobulina (TBG) e del T4 totale; i livelli di T3 risultano inalterati. Livial riduce inoltre i livelli di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), ma non influenza quelli della globulina legante l'ormone corticoide (CBG) e il cortisolo circolante.
- L'uso di TOS non migliora la funzione cognitiva. Vi è una qualche evidenza di aumentato rischio di probabile demenza in donne che hanno iniziato un trattamento combinato o una TOS a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché Livial può aumentare l'attività fibrinolitica del sangue, esso può aumentare l'effetto degli anticoagulanti. Questo effetto è stato dimostrato con il warfarin. Pertanto, l'uso simultaneo di Livial e anticoagulanti deve essere effettuato con cautela; soprattutto quando si inizia o si interrompe un trattamento concomitante con Livial. Se necessario, si deve aggiustare la dose di warfarin.

C'è un'informazione limitata sulle interazioni farmacocinetiche con tibolone. Uno studio *in vivo* ha mostrato che il trattamento concomitante con tibolone influenza moderatamente la farmacocinetica del midazolam substrato 3A4 del citocromo P450. Sulla base di questo dato, ci si può aspettare un'interazione con altri substrati CYP3A4.

I composti induttori del CYP3A4 quali barbiturici, carbamazepina, idantoina e rifampicina possono aumentare il metabolismo di tibolone e di conseguenza influire sul suo effetto terapeutico.

Preparati medicinali a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum Perforatum*) possono indurre il metabolismo di estrogeni e progestinici tramite il CYP3A4. Dal punto di vista clinico un aumento del metabolismo di estrogeni e progestinici può portare ad una diminuzione dell'effetto e a variazioni nel profilo del sanguinamento uterino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Livial è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In caso di gravidanza durante il trattamento con Livial, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Non vi sono dati clinici sull'impiego di Livial nelle donne in gravidanza.

Studi negli animali hanno mostrato una certa tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nella specie umana è sconosciuto.

Allattamento

Livial è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Livial non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Vengono descritti gli effetti indesiderati registrati durante 21 studi controllati verso placebo (incluso lo studio LIFT), effettuati su 4.079 donne alle quali sono state somministrate dosi terapeutiche di Livial (1,25 o 2,5 mg) e 3.476 donne alle quali è stato somministrato placebo. La durata di questi trattamenti variava dai 2 mesi ai 4,5 anni. La tabella 1 mostra gli effetti indesiderati che si sono verificati più frequentemente in modo statisticamente significativo, durante il trattamento con Livial rispetto al placebo.

Tabella 1 Effetti indesiderati di Livial

Classificazione per Sistemi ed Organi	Comune >1%, <10%	Non comune >0,1%, <1%	Raro >0,01%, <0,1%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Edema**	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale basso	Fastidio addominale**	
Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo	Crescita anormale dei capelli	Acne	Prurito**
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Secrezione vaginale Ispessimento della parete dell'endometrio Emorragia postmenopausale Dolorabilità mammaria Prurito genitale Candidiasi vaginale Emorragia vaginale Dolore pelvico Displasia della cervice Secrezione genitale Vulvovaginite	Fastidio mammario Infezione fungina Micosi della vagina Dolore del capezzolo	
Esami diagnostici	Aumento del peso corporeo Striscio cervicale anormale*		

* Nella maggior parte dei casi si è trattato di modificazioni benigne. Non è stato riscontrato aumento delle patologie della cervice (carcinoma della cervice) nelle donne trattate con tibolone rispetto al placebo.

** Queste reazioni avverse sono state identificate attraverso la sorveglianza post-marketing. La categoria di frequenza è stata stimata in base a rilevanti studi clinici.

Nel comune uso terapeutico altri effetti indesiderati osservati includono: vertigini, eruzione cutanea, dermatosi seborroica, cefalea, emicrania, disturbi del visus (compresa la visione offuscata), depressione, effetti sulla muscolatura scheletrica quali artralgia o mialgia e variazioni dei parametri di funzionalità epatica.

Rischio di cancro della mammella

- Nelle donne che assumevano una terapia combinata estrogeno-progestinico per più di 5 anni è riportato un aumento fino a 2 volte del rischio di avere una diagnosi di cancro della mammella.
- L'aumento del rischio in donne sottoposte a terapia a base di solo estrogeno e tibolone è inferiore a quello osservato in donne che utilizzano estro-progestinici combinati.
- Il livello del rischio dipende dalla durata dell'uso (vedere paragrafo 4.4).
- Sono presentati i risultati del più grande studio epidemiologico (MWS).

Tabella 2 Million Women study – Stima del rischio aggiuntivo di cancro della mammella dopo 5 anni di uso

Fascia di età (anni)	Ulteriori casi per 1.000 che non hanno mai usato la TOS per un periodo di 5 anni*2	Rapporto del rischio & 95%IC#	Ulteriori casi per 1.000 che hanno usato la TOS per un periodo di 5 anni (95%IC)
TOS a base di soli estrogeni			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Terapia combinata estrogeno-progestinico			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolone			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
#Rapporto del rischio globale. Il rapporto del rischio non è costante ma aumenterà con l'aumentare della durata di uso.			

Rischio di cancro dell'endometrio

Il rischio di cancro dell'endometrio è di 5 donne ogni 1.000 con un utero che non utilizza TOS o tibolone.

Lo studio clinico randomizzato controllato verso placebo che includeva donne mai sottoposte a screening di base per anomalie dell'endometrio, e che, quindi, rifletteva la pratica clinica, ha individuato il rischio più alto di cancro dell'endometrio (studio LIFT, età media 68 anni). In questo studio non sono stati diagnosticati casi di cancro nel gruppo placebo (n=1.773) dopo 2,9 anni, rispetto a 4 casi di cancro dell'endometrio diagnosticati nel gruppo trattato con Livial (n=1.746). Questo corrisponde ad una diagnosi di 0,8 casi addizionali di cancro dell'endometrio ogni 1.000 donne che in questo studio hanno usato il Livial per un anno (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

- Il rischio relativo di ictus ischemico non dipende dall'età o dalla durata di uso, ma come il rischio di base è strettamente dipendente dall'età, il rischio globale di ictus ischemico nelle donne che usano TOS o tibolone aumenterà con l'età, vedere paragrafo 4.4.
- Uno studio randomizzato controllato di 2,9 anni ha stimato un incremento di 2,2 volte del rischio di ictus nelle donne (età media 68 anni) che usavano 1,25 mg di Livial (28/2.249), rispetto al placebo (13/2.257). La maggior parte degli ictus (80 %) era di tipo ischemico.
- Il rischio di base di ictus è fortemente dipendente dall'età. Pertanto, l'incidenza di base in un periodo di 5 anni è stimata pari a 3 per 1.000 donne di 50-59 anni e 11 per 1.000 donne di 60-69 anni di età.
- Per le donne che usano Livial per 5 anni, il numero di casi addizionali attesi dovrebbe essere di circa 4 per 1.000 donne di 50-59 anni e 13 per 1.000 donne di 60-69 anni.

Altre reazioni avverse sono state segnalate in associazione al trattamento con estrogeni ed estrogeni più progestinici:

- **Cancro dell'ovaio**

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estro-progestinici è stato associato a un lieve aumento del rischio di ricevere una diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

Nello studio "Million Women Study", l'assunzione per 5 anni di tibolone ha prodotto 1 caso aggiuntivo su 2.500 donne trattate (vedere paragrafo 4.4).

- La TOS è associata con un aumento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il manifestarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di uso della TOS (vedere paragrafo 4.4).

Sono riportati i risultati degli studi WHI:

Tabella 3 Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV oltre 5 anni di uso

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio placebo oltre 5 anni	Rapporto del rischio e 95%IC	Ulteriori casi per 1.000 utilizzatrici di TOS
Terapia orale a base di soli estrogeni *4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (3-10)
Terapia orale combinata a base di estrogeno-progestinico			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

4 *Studio in donne senza utero

- Il rischio di cardiopatia coronarica è lievemente aumentato nelle utilizzatrici di TOS combinata a base di estrogeno-progestinico di età superiore a 60 anni (vedere paragrafo 4.4). Non c'è alcuna evidenza che suggerisca che il rischio di infarto del miocardio con tibolone è differente dal rischio che c'è con altra TOS.
- Colecistopatie.
- Disturbi della cute e sottocute: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare.
- Probabile demenza dopo i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

La tossicità acuta del tibolone negli animali è molto bassa perciò non ci si aspetta che si manifestino sintomi tossici qualora più compresse vengano assunte simultaneamente; nei casi di sovradosaggio acuto è possibile che compaiano nausea, vomito e, nelle femmine, sanguinamento vaginale. Non è noto alcun antidoto specifico. Può essere attuato un trattamento sintomatico, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri estrogeni, codice ATC: G03 CX01

Dopo somministrazione orale, il tibolone viene rapidamente metabolizzato in tre composti che contribuiscono al profilo farmacodinamico di Livial. Due di questi metaboliti (3 α -OH-tibolone e 3 β -OH-tibolone) possiedono un'attività estrogenica, mentre il terzo metabolita (isomero- Δ 4 del tibolone) possiede un'attività progestinica ed androgenica.

Livial sostituisce la mancata produzione di estrogeni nelle donne in post menopausa ed allevia i sintomi menopausali. Livial previene la perdita di tessuto osseo conseguente a menopausa ed ovariectomia.

Studi *in vitro*:

Studi *in vitro* suggeriscono che il tibolone esercita effetti tessuto-selettivi, dovuti al metabolismo locale e ad effetti locali su sistemi enzimatici. L'isomero Δ 4 si forma principalmente nel tessuto endometriale e nella mammella; il tibolone inibisce l'enzima solfatasi riducendo così i livelli di metaboliti 3-idrossi-tibolone di questo tessuto. La rilevanza clinica di questi studi non è nota (vedere paragrafo 4.8).

Informazioni sugli studi clinici con Livial:

- Sollievo dai sintomi da deficit estrogenico:
 - Sollievo dai sintomi menopausali si verifica generalmente durante le prime settimane di trattamento.
- Effetti sull'endometrio e sul profilo di sanguinamento:
 - Ci sono state segnalazioni di iperplasia endometriale e cancro dell'endometrio in pazienti trattate con Livial (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
 - Amenorrea è stata riportata nell'88% delle donne che usano 2,5 mg di Livial dopo 12 mesi di trattamento. Emorragia da rottura e/o spotting è stata riportata nel 32,6% delle donne durante i primi tre mesi di trattamento e nell'11,6% delle donne dopo 11-12 mesi di uso.
- Prevenzione dell'osteoporosi:
 - Il deficit estrogenico in menopausa è associato ad un aumentato turnover del metabolismo osseo e ad una riduzione della massa ossea. La protezione sembra essere efficace per tutta la durata del trattamento. Dopo interruzione della TOS la massa ossea si riduce con una velocità simile a quella osservata nelle donne non trattate.
 - Nello studio LIFT, Livial ha ridotto il numero delle donne (età media 68 anni) con nuove fratture vertebrali rispetto al placebo, durante i tre anni di trattamento (ITT: Livial verso placebo odds ratio 0,57; 95% CI [0,42, 0,78]).
 - Dopo 2 anni di trattamento con Livial 2,5 mg, l'aumento della densità minerale ossea nella colonna lombare (BMD) è stata del 2,6+3,8%. La percentuale delle donne che avevano mantenuto o aumentato la BMD nella zona lombare durante il trattamento è stata del 76%. Un secondo studio ha confermato questi risultati.
 - Livial (2,5 mg) ha mostrato anche effetti sulla BMD dell'anca. In uno studio, l'incremento dopo 2 anni è stato dello 0,7+3,9% al collo del femore e 1,7+3,0% all'anca totale. La percentuale di donne che avevano mantenuto o aumentato la BMD nella regione dell'anca durante il trattamento è stata del 72,5%. Un secondo studio ha mostrato che l'incremento dopo 2 anni era di 1,3+5,1% al collo del femore e 2,9+3,4% all'anca totale. La percentuale di donne che avevano mantenuto o aumentato la BMD nella regione dell'anca durante il trattamento è stata dell'84,7%.
- Effetti sul seno:

Negli studi clinici la densità mammografica non è risultata aumentata nelle donne trattate con Livial rispetto a placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, il tibolone è rapidamente e ampiamente assorbito. A causa del rapido metabolismo, i livelli plasmatici di tibolone sono molto bassi. Anche i livelli plasmatici del $\Delta 4$ -isomero sono molto bassi. Pertanto, non è possibile determinare alcuni dei parametri di farmacocinetica. I livelli del picco plasmatico dei 3-alfa-OH e 3-beta-OH metaboliti sono più alti ma non vi è accumulo.

Tabella 4 - Parametri farmacocinetici di Livial (2,5 mg)

	tibolone		3 α -OH metabolita		3 β -OH metabolita		$\Delta 4$ -isomero	
	DS	DM	DS	DM	DS	DM	DS	DM
C _{max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C _{average}				1,88				
T _{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
T _{1/2} (h)			5,78	7,71	5,87			
C _{min} (ng/ml)				0,23				
AUC ₀₋₂₄ (ng (ml.h))			53,23	44,73	16,23	9,20		

DS = dose singola; DM = dose multipla

L'escrezione del tibolone avviene principalmente sotto forma di metaboliti coniugati (per la maggior parte solfati). Parte del composto somministrato è escreto con le urine, ma la maggior parte viene eliminato attraverso le feci.

Il cibo non ha effetti significativi sull'entità dell'assorbimento.

I parametri farmacocinetici del tibolone e dei suoi metaboliti sono risultati indipendenti dalla funzionalità renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali il tibolone ha mostrato attività anti-fertilità ed embriotossica, in virtù delle proprie caratteristiche ormonali. Il tibolone non è risultato teratogenico nel topo e nel ratto; esso ha mostrato un potenziale teratogenico nel coniglio, a dosi simil-abortive (vedere paragrafo 4.6). *In vivo* il tibolone non si è mostrato genotossico. Benché sia stato osservato un effetto carcinogenico in alcuni ceppi di ratto (tumori epatici) e topo (tumori della cistifellea), la rilevanza clinica di questi effetti è incerta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Livial compresse 2,5 mg contiene amido di patate, lattosio, ascorbilpalmitato e magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Livial compresse 2,5 mg è confezionato in blister di PVC/alluminio colorato con un rivestimento termo saldato dalla parte a contatto con le compresse. Confezione disponibile: scatola di cartone contenente 1 blister con 30 compresse bianche ciascuna contenente 2,5 mg di tibolone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Organon Italia S.r.l.
Piazza Carlo Magno, 21
00162 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 028035018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 1991
Data del rinnovo più recente: Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO