

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Livial 2,5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg tibolonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraattia noin 86,8 mg. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti läpimitaltaan 6 mm, toisella puolella koodi "MK" ja sen alla "2" ja toisella puolella "Organon*".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden hoito postmenopausaalisilla naisilla, joiden menopaussista on kulunut vähintään vuosi.
- Osteoporoosin ehkäisy postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suuri murtumariski, ja joille muut osteoporoosin estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi.
- Päätöksen Livialin käytöstä tulee perustua kaikkien naisten kohdalla arvioon heidän yksilöllisistä riskitekijöistä ja erityisesti yli 60-vuotiaiden kohdalla tulee ottaa huomioon aivohalvausriski (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksi tabletti vuorokaudessa. Annostus on sama myös iäkkäille potilaille. Tabletit niellään veden tai muun nesteen kera, mieluiten aina samaan aikaan päivästä.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja jatkohoidossa tulisi käyttää matalinta tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Livial-hoidon aikana ei tule antaa lisäksi erillistä progestiinihoitoa.

Livial-hoidon aloittaminen

Luonnollisen menopaussin jälkeen Livial-hoito tulee aloittaa vasta, kun vuodot ovat olleet poissa vähintään 12 kuukautta. Kirurgisen menopaussin jälkeen Livial-hoito voidaan aloittaa välittömästi.

Mikä tahansa epäsäännöllinen/odottamaton emätinverenvuoto, joko hormonikorvaushoidon aikainen tai ei, pitää tutkia pahalaatuisen muutoksen poissulkemiseksi ennen Livialin aloittamista (ks. kohta 4.3).

Siirtyminen jaksottaisesta tai jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoidosta

Siirryttäessä jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta Livial tulee aloittaa heti tyhjennysvuodon loputtua. Jatkuvasta yhdistelmävalmistehoidosta siirryttäessä hoito voidaan aloittaa milloin tahansa.

Unohtuneet tabletit

Unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa. Jos tabletinotto on myöhässä yli 12 tuntia, unohtunut tabletti jätetään ottamatta ja seuraava tabletti otetaan normaaliin aikaan. Tablettien unohtaminen voi lisätä läpäisy- tai tiputteluvuodon mahdollisuutta.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus ja imetys
- Todettu tai sairastettu rintasyöpä tai sen epäily. Lumekontrolloidussa tutkimuksessa Livialin käyttö suurensi rintasyövän uusiutumiseriskää.
- Todettu estrogeenista riippuva syöpä tai sen epäily (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- Diagnosoimaton emätinverenvuoto
- Hoitamaton endometriumhyperplasia
- Aktiivinen tai aiempi laskimotromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Tiedossa olevat trombofiliset häiriöt (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Mikä tahansa aikaisempi valtimotromboembolinen sairaus (esim. rasisurintakipu, sydäninfarkti, aivohalvaus tai TIA)
- Akuutti tai aiempi maksasairaus, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet
- Porfyria
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Livialin käyttö tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hoidon riskit ja hyödyt tulee punnita vähintään vuosittain ja Livial-hoitoa tulee jatkaa ainoastaan niin kauan kuin hyödyt ylittävät riskit.

Kunkin naisen kohdalla tulee tehdä huolellinen aivohalvauksen ja rintasyövän riskien arviointi sekä niille naisille, joilla on kohtu tallella, endometriumsyövän riskin arviointi (ks. tiedot alla ja kohta 4.8.) ottaen huomioon naisen henkilökohtaiset riskitekijät ja pitäen mielessä kummankin syövän ja aivohalvauksen osalta esiintymistiheydet ja ominaisuudet näiden hoitovasteen, sairastuvuuden ja kuolleisuuden kannalta.

Näyttö ennen aikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon tai tiboloniin liittyvistä riskeistä on rajoittunutta. Nuoremmilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, joten hyöty-riskisuhde saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääkärintarkastus ja seuranta

- Ennen hormonikorvaushoidon tai tibolonin määräämistä tulee ottaa täydellinen henkilökohtainen ja sukuanamneesi sekä suorittaa lääkärintarkastus (myös gynekologinen ja rintojen tutkimus) pitäen mielessä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana lääkärintarkastus tulee uusia yksilöllisesti sovitun aikataulun mukaisesti. Naisille tulisi neuvoa minkälaisista rintojen oireista näiden tulisi kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. alla 'Rintasyöpä'). Tutkimukset, sisältäen

asianmukaiset kuvantamistutkimukset kuten esim. mammografia, pitäisi tehdä voimassaolevan seulontaohjelman mukaisesti, sovittaen yksilöllisesti.

Erityistä huomiota vaativat tilat

- Mikäli potilaalla esiintyy tai on esiintynyt jokin seuraavista tiloista ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aikaisemman hormonihoidon aikana, potilaan tilaa tulee seurata tarkasti. On huomattava että erityisesti seuraavat tilat voivat ilmaantua uudelleen tai vaikeutua Livial-hoidon aikana:
 - Kohdun lihaskasvain (leiomyooma) tai endometrioosi
 - Tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
 - Estrogeenista riippuvan syövän riskitekijät, esim. ensimmäisen asteen sukulaisten rintasyöpä
 - Hypertensio
 - Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
 - Diabetes, johon liittyy tai on liittymättä verisuonikomplikaatioita
 - Sappikivitauti
 - Migreeni tai (voimakas) päänsärky
 - Systeminen lupus erythematosus
 - Aikaisempi endometriumhyperplasia (ks. alla)
 - Epilepsia
 - Astma
 - Otoskleroosi

Syyt lopettaa hoito välittömästi:

Hoito tulee lopettaa, jos hoidolle on vasta-aiheita tai seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- Merkittävä verenpaineen kohoaminen
- Migreenityyppisen päänsärlyn ilmaantuminen

Endometriumhyperplasia ja karsinooma

- Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista saatavilla oleva tieto on ristiriitaista, mutta väestötutkimuksissa Livialia normaalin kliinisen tavan mukaan käyttävillä naisilla on ollut johdonmukaisesti lisääntynyt endometriumsyöpäriski (katso myös kohta 4.8). Näissä tutkimuksissa riski lisääntyi, kun käyttöaika pidentyi. Tiboloni lisää endometriumhyperplasian paksuutta mitattuna ultraäänellä emättimen kautta.
- Läpäisy- tai tiputteluvuotoa voi esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana (ks. kohta 5.1). Naisia on neuvottava ilmoittamaan mikäli läpäisy- ja tiputteluvuotoa yhä esiintyy 6 kuukauden käytön jälkeen, se alkaa myöhemmin tämän ajan jälkeen tai se jatkuu hoidon loputtua. Nainen on lähetettävä gynekologiseen tutkimukseen, johon herkästi sisällytetään endometriumnäyte pahanlaatuisen muutoksen poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

- Epidemiologisten tutkimusten, joihin kuului myös Million Women Study (MWS) -tutkimus, meta-analyysi osoitti, että rintasyöpäriski oli lisääntynyt merkittävästi, kun käytettiin 2,5 mg annosta. Riski ilmaantui kolmen vuoden käytön aikana ja lisääntyi kun käyttöaika pidentyi (katso kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen suurentunut riski pienenee ajan myötä. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Tibolonin osalta ei ole saatavilla tietoa siitä, kauanko riski kestää hoidon lopettamisen jälkeen, mutta samankaltaista mallia ei voida sulkea pois.

Munasarjasyöpä

- Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajasta meta-analyysistä saatu epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidoalustoja käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön aikana ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, kuten the WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8). Million Women Study-tutkimuksessa osoitettiin, että tibolonia käytettäessä munasarjasyövän suhteellinen riski oli yhtä suuri kuin muissa hormonikorvaushoidoissa.

Laskimotromboembolia

- Estrogeenia tai estrogeenia ja progestiinia sisältäviin hormonikorvaushoitoihin liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemolian (VTE) riski eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemolian riski. VTE:n ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen vuoden aikana hormonikorvaushoidon aloittamisesta kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8). Epidemiologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin UK:n GPRD-tietokantaa (*the General Practice Research Database*), laskimotromboemolian riski käytettäessä tibolonia oli pienempi kuin käytettäessä tavanomaista hormonikorvaushoitoa, mutta vain pieni osa naisista oli tibolonin nykykäyttäjiä, eikä hieman suurentunutta riskiä verrattuna ei-käyttäjiin voida sulkea pois.
- Potilailla, joilla on ollut jokin trombofiilinen sairaus, on suurentunut laskimotromboemolian riski. Hormonikorvaushoito tai tiboloni saattaa suurentaa tätä riskiä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on näillä potilailla vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Yleisesti tunnettuja laskimotromboemolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen immobilisaatio, ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus/synnytyksen jälkeinen tila, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen yhteydestä laskimotromboemboliaan ei ole yksimielisyyttä. Kuten kaikilla postoperatiivisilla potilailla, laskimotromboemolian estotoimenpiteitä on harkittava leikkauksen jälkeen. Jos elekttiivisen leikkauksen jälkeen on odotettavissa pitkäaikainen immobilisaatio, hormonikorvaushoidon tilapäinen lopettaminen 4–6 viikkoa ennen leikkausta on suositeltavaa. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.
- Naisille, joilla ei ole anamneesissa laskimotromboemboliaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun niiden rajoituksia on pohdittu huolellisesti (seulonnassa havaitaan vain osa trombofiilisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoito tai tiboloni on vasta-aiheista, jos potilaalla havaitaan trombofiilinen häiriö, johon liittyy suvuttaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).
- Hormonikorvaushoidon tai tibolonin riski-hyöty-suhde tulee harkita huolellisesti sellaisilla potilailla, jotka jo saavat antikoagulanttihoitoa.
- Jos laskimotromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääke tulisi lopettaa. Potilasta tulisi neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos hänelle ilmaantuu tromboemboliaan viittaavia oireita (esim. kivulias jalan turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

- Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten perusteella ei ole näyttöä suojausta sydäninfarktia vastaan sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenikorvaushoitoa. Epidemiologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin UK:n GPRD-tietokantaa (*the General Practice Research Database*), ei pystytty osoittamaan, että vaihdevuosisen jälkeisellä tibolonin käytöllä olisi sydäninfarktilta suojaavaa vaikutusta.

Iskeeminen aivohalvaus

- Tiboloni lisää iskeemisen aivohalvauksen riskiä ensimmäisestä hoitovuodesta lähtien (katso kohta 4.8). Aivohalvauksen perusriski on vahvasti ikäriippuvainen ja niin myös tibolonin vaikutus on voimakkaampi korkeammalla iällä.

Muut tilat

- Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.
- Livialia ei ole tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.
- Livial-hoito aiheuttaa selvän annosriippuvaisen HDL-kolesterolin laskun (kahden vuoden jälkeen -16,7-prosentista 1,25 mg:n annoksella -21,8-prosenttiin 2,5 mg:n annoksella). Kokonastriglyseridi- ja lipoproteiini (a)-tasot alenivat myös. Kokonais- ja VLDL-kolesterolitasojen lasku ei ollut annosriippuvainen. LDL-kolesterolitasot pysyivät muuttumattomina. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.
- Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden tilaa tulee seurata huolellisesti.
- Naisia, joilla on hypertriglyseridemia, tulee seurata huolellisesti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska estrogeenihoidon aikana on raportoitu harvoin, mutta huomattavaa plasman triglyseridinousua, joka on johtanut haimatulehdukseen.
- Livial-hoito alentaa erittäin vähän tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG) ja totaali T4:a. Totaali T3-tasot pysyvät muuttumattomina. Livial laskee sukupuolisteroideja sitovan globuliinin (SHBG) määrää, kun taas kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) ja kiertävän kortisolin määrä ei muutu.
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkin verran näyttöä on saatu mahdollisen dementian riskin suurenemisesta naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmähormonikorvaushoidon tai pelkkää estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon yli 65-vuotiaana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska Livial voi lisätä veren fibrinolyttistä aktiivisuutta, antikoagulanttien vaikutus saattaa voimistua. Tämä vaikutus on osoitettu varfariinia käytettäessä. Livialin ja antikoagulanttien samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta etenkin Livial-hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Varfariinin annosta on sovitettava tarvittaessa.

Tibolonin farmakokineettisistä interaktioista on rajoitetusti tietoa. *In vivo* -tutkimus osoitti, että tiboloni vaikuttaa kohtalaisesti samanaikaisesti käytetyn sytokromi P450 3A4-substraatin, midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Tämän perusteella yhteisvaikutukset toisten CYP3A4-substraattien kanssa ovat mahdollisia.

CYP3A4-entsyymejä indusoivat aineet kuten barbituraatit, karbamatsepiini, hydantoinit ja rifampisiini voivat lisätä tibolonin metaboliaa ja täten vaikuttaa sen tehoon. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet voivat CYP3A4-entsyymin välityksellä lisätä estrogeenien ja progestiinin metaboliaa. Kliinisesti, estrogeenien ja progestiinin lisääntyneet metabolia saattaa johtaa alentuneeseen tehoon ja kohdun vuotoprofiilin muutoksiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Livial on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos raskaus alkaa Livial-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi. Livialin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisellä ei tunneta.

Imetys

Livial on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa tibolonilla oli raskautta ehkäisevä ja embryotoksisia vaikutuksia hormonivaikutuksensa vuoksi (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Livial-valmisteella ei tiedetä olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa kuvataan haittavaikutuksia, jotka todettiin 21 lumekontrolloidussa tutkimuksessa (LIFT-tutkimus mukaan lukien), joissa 4079 naista käytti Livialia (1,25 tai 2,5 mg) ja 3476 naista sai lumelääkettä. Tutkimusten kestot vaihtelivat kahdesta kuukaudesta 4,5 vuoteen. Taulukon 1 haittavaikutukset esiintyivät tilastollisesti merkitsevästi useammin Livial- kuin lumelääkehoidon aikana.

Taulukko 1 Haittavaikutukset Livialilla

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Turvotus**	
Ruoansulatus-elimistö	Alavatsakipu	Mahasuolikanavan häiriöt**	
Iho ja ihonalainen kudus	Epänormaali karvankasvu	Akne	Kutina**
Sukupuolielimet ja rinnat	Emätinerite Kohdun limakalvon liikakasvu Postmenopausaali-nen emätinveren-vuoto Rintojen arkuus Sukupuolielinten kutina Emättimen hiivasienitulehdus Emätinverenvuoto Lantionalueen kipu	Rintojen epämukavuus Sieni-infektio Emättimen sienitulehdus Nännikipu	

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000
	Kohdunkaulan dysplasia Erite sukuelimistä Vulvovaginiitti		
Tutkimukset	Painon nousu Poikkeava Papa- kokeen tulos*		

* Valtaosa koostui hyvänlaatuisista muutoksista. Kohdunkaulan patologiset muutokset (kohdunkaulan karsinoma) eivät olleet lisääntyneet Livialilla lumelääkkeeseen verrattuna.

** Nämä haittavaikutukset havaittiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyys on arvioitu relevanttien kliinisten tutkimusten perusteella.

Markkinoille tulon jälkeen on havaittu eräitä muita haittavaikutuksia, kuten huimausta, ihottumaa, seborrooista ihottumaa, päänsärkyä, migreeniä, näköhäiriöitä (näön sumentuminen mukaan lukien), masennusta, tukirankaan kohdistuvia oireita, kuten nivel- ja lihaskipuja, sekä maksan toimintakokeiden muutoksia.

Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on raportoitu jopa kaksinkertaistuneen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.
- Pelkkää estrogeeni- tai tibolonihoitoa saavilla suurentunut riski on pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla.
- Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).
- Laajimman epidemiologisen tutkimuksen (MWS-tutkimuksen) tulokset esitellään seuraavassa taulukossa.

Taulukko 2 MWS-tutkimuksessa (the Million Women Study) arvioitu suurentunut rintasyöpäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikä (vuosia)	Lisätapauksia tuhatta ei koskaan HRT-hoitoa saanutta kohti 5 vuoden ajanjaksona	Suhteellinen riski#	Lisätapauksia tuhatta HRT-hoitoa saanutta kohti 5 vuodessa (95 % CI)
Vain estrogeenihoito			
50–65	9-12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoito			
50–65	9-12	1,7	6 (5–7)
Tiboloni			
50–65	9-12	1,3	3 (0–6)

#Kokonaisriskisuhde. Suhteellinen riski ei ole vakio, vaan suurenee käytön pituuden mukaan.

Endometriumsyöpäriski

Endometriumsyöpää esiintyy noin viidellä tuhannesta naisesta, joilla on kohtu ja jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa tai tibolonia.

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa naisia ei tutkittu endometriumin poikkeavuuksien suhteen lähtötilanteessa ja mikä näin ollen heijastaa kliinistä käytäntöä, osoitettiin korkein endometriumsyövän riski (LIFT-tutkimus, keski-ikä 68 vuotta). Tässä tutkimuksessa 2,9 vuoden jälkeen ei todettu yhtään endometriumsyöpätapausta lumeryhmässä (n=1773), kun taas Livial-ryhmässä (n=1746) todettiin 4 endometriumsyöpätapausta. Tämä vastaa 0,8 ylimääräistä endometriumsyöpätapausta 1000 naista kohti, jotka käyttivät Livialia vuoden ajan tässä tutkimuksessa (katso kohta 4.4).

Aivoinfarktin riski

- Aivoinfarktin suhteellinen riski ei ole iästä eikä hoidon kestosta riippuvainen. Lähtötilanteen riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa tai tibolonia saavilla naisilla suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).
- 2,9 vuotta kestäneessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin olevan 2,2-kertainen aivohalvausriski naisilla (keski-ikä 68 vuotta), jotka käyttivät Livialia 1,25 mg (28/2249) verrattuna lumeryhmään (13/2257). Suurin osa (80 %) aivohalvauksista oli iskeemisiä.
- Aivohalvauksen perusriski on voimakkaasti ikäriippuvainen. Siten perusinsidenssin on arvioitu olevan yli 5 vuoden jaksolla 3 tapausta 1000 naista kohti 50–59 vuoden iässä ja 11 tapausta 1000 käyttäjää kohti 60–69 vuoden iässä.
- Naisilla, jotka käyttävät Livialia 5 vuoden ajan, ylimääräisten tapausten määrän voidaan odottaa olevan 4 tapausta 1000 käyttäjää kohti 50–59 vuoden iässä ja 13 tapausta 1000 käyttäjää kohti 60–69 vuoden iässä.

Muita haittavaikutuksia on raportoitu pelkän estrogeenihoidon ja estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:

Munasarjasyöpä

Hormonikorvaushoito pelkkää estrogeenia tai estrogeeni-progestiini -yhdistelmähoitoa käyttävillä on liitetty lievästi suurentuneeseen munasarjasyöpädiagnoosin riskiin (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapausten 2000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2000:sta. MWS-tutkimuksessa (Million Woman Study) 5 vuotta kestänyt tibolonihoito aiheutti yhden lisätapausten 2500:a käyttäjää kohti (ks. kohta 4.4).

- Hormonikorvaushoitoihin liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemolian (VTE) riski eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemolian riski. VTE:n ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen vuoden aikana hormonikorvaushoidon aloittamisesta kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

Taulukko 3 WHI-tutkimukset – Laskimotromboemolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikähaarukka (vuotta)	Ilmaantuvuus/1000 naista lumelääke-ryhmässä/5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % luottamusväli	Lisätapauksia/1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista
Pelkkä oraalinen estrogeenihoito*4			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Oraalinen estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

4* Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu

- Sepelvaltimotaudin riski yli 60-vuotiailla estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoitoa käyttävillä on lievästi suurentunut (ks. kohta 4.4). Ei ole viitteitä siitä, että sepelvaltimotautiriski olisi erilainen tibolonin kuin muiden hormonikorvaushoitojen käyttäjillä.
- Sappikivitauti
- Ihon ja ihonalaiskudoksen oireet: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tibolonin akuutti toksisuus eläimillä on hyvin vähäistä. Toksisuusoireita ei siten ole odotettavissa, vaikka kerralla otettaisiin useita tabletteja. Akuutti yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja naisilla emätinverenvuotoa. Spesifistä antidootia ei tunneta. Tarvittaessa voidaan antaa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut estrogeenit, ATC-koodi: GO3CX01

Vaikutusmekanismi/Farmakodynaamiset vaikutukset

Suun kautta otettaessa tiboloni metaboloituu nopeasti kolmeksi yhdisteeksi, joihin Livial-valmisteen farmakodynaamiset vaikutukset perustuvat. Kaksi metaboliiteista (3α -OH-tiboloni ja 3β -OH-tiboloni) vaikuttavat estrogeenisesti, kun taas kolmannella metaboliitilla (tibolonin $\Delta 4$ -isomeeri) on progestiinisiä ja androgeenisia vaikutuksia.

Livial korvaa postmenopausaalisen naisen estrogeenin puutetta ja lievittää vaihdevuosisoireita. Livial estää menopausista tai munasarjojen poistosta aiheutuvaa osteoporoosia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen tutkimustieto Livialilla:

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievitys
 - Vaihdevuosisoireet lievittyvät yleensä muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana.

- Endometriumvaikutukset ja vuodot
 - Endometriumhyperplasiaa ja endometriumin syöpää on raportoitu Livialia käyttävillä potilailla (katso kohdat 4.4 ja 4.8).
 - Amenorreaa on raportoitu 88 prosentilla naisista 12 Livial 2,5 mg:lla hoidetun kuukauden jälkeen. Vuotoa ja/tai tiputtelua esiintyi 32,6 prosentilla naisista ensimmäisen kolmen kuukauden aikana ja 11,6 prosentilla naisista 11–12 hoitokuukauden aikana.
- Osteoporoosin ehkäisy
 - Estrogeenin puutteen menopaussissa on todettu olevan yhteydessä lisääntyneeseen luun vaihtumisnopeuteen ja luumassan pienenemiseen. Hoidon suojavaikutus näyttää kestävänsä niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassaa häviää samalla nopeudella kuin hoitamattomilla naisilla.
 - LIFT-tutkimuksessa Livial vähensi uusia nikamamurtumia saaneiden naisten (keski-ikä 68 vuotta) lukumäärää lumelääkkeeseen verrattuna kolme vuotta kestäneen hoidon aikana (ITT: Livial vs. lumelääke riskisuhde oli 0,57; 95 % CI 0,42–0,78).
 - Kahden vuoden Livial (2,5 mg) -hoidon jälkeen lannerangan luuntiheys kasvoi 2.6 ± 3.8 %. Niiden naisten osuus, jotka säilyttivät lannealueen luuntiheyden entisellään tai joilla se kasvoi hoidon aikana, oli 76 %. Toinen tutkimus vahvistaa nämä tulokset.
 - Livial (2,5 mg) -valmisteella oli vaikutusta myös lonkan luuntiheyteen. Yhdessä tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen reisiluunkaulan luuntiheys kasvoi $0,7 \pm 3,9$ % ja koko lantion luuntiheys kasvoi $1,7 \pm 3,0$ %. Niiden naisten osuus, jotka säilyttivät lantion alueen luuntiheyden entisellään tai joilla se kasvoi hoidon aikana, oli 72,5 %. Toisessa tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen luuntiheys lisääntyi reisiluun kaulassa $1,3 \pm 5,1$ % ja koko lantiossa $2,9 \pm 3,4$ %. Niiden naisten osuus, jotka säilyttivät lantion alueen luuntiheyden entisellään tai joilla se kasvoi hoidon aikana, oli 84,7 %.
- Rintakudosvaikutukset

Kliinisisä tutkimuksissa mammografinen tiheys ei ole lisääntynyt Livial-hoitoa saaneilla naisilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettuna tiboloni imeytyy nopeasti ja hyvin. Nopean metabolian vuoksi tibolonin pitoisuus plasmassa on hyvin pieni. Myös tibolonin $\Delta 4$ -isomeerin pitoisuus plasmassa on hyvin pieni. Sen vuoksi joitakin farmakokineettisiä tunnuslukuja ei ole pystytty määrittämään. 3α -OH- ja 3β -OH-metaboliittien huippupitoisuudet plasmassa ovat suuremmat, mutta ne eivät kerry elimistöön. Ruoan nauttiminen ei vaikuta merkittävästi imeytymiseen.

	Tiboloni		3α -OH metaboliitti		3β -OH metaboliitti		$\Delta 4$ -isomeeri	
	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

C_{average}	--	--	--	1,88	--	--	--	--
T_{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (h)	--	--	5,78	7,71	5,87	--	--	--
C_{min} (ng/ml)	--	--	--	0,23	--	--	--	--
AUC_{0-24} (ng/ml.h)	--	--	53,23	44,73	16,23	9,20	--	--

SD = single dose; MD = multiple dose

Eliminaatio

Tiboloni erittyy pääasiassa konjugoituneina (pääosin sulfatoituneina) metaboliitteina. Osa annoksesta erittyy virtsaan, mutta suurin osa eliminoituu ulosteen mukana.

Tibolonin ja sen metaboliittien farmakokineettisten tunnuslukujen ei ole havaittu riippuvan munuaisten toiminnasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa tibolonilla oli raskautta ehkäisevä ja embryotoksisia vaikutuksia hormonivaikutuksensa vuoksi. Tiboloni ei ollut teratogeeninen hiirillä eikä rotilla. Sillä oli teratogeenista potentiaalia kaniineilla lähes keskenmenon aiheuttavina annoksina (ks. kohta 4.6). Tiboloni ei ole genotoksinen *in vivo* -olosuhteissa. Vaikka karsinogeenistä vaikutusta nähtiin tietyissä rotan maksakasvainsolulinjoissa ja hiiren virtsarakon kasvainsolulinjoissa, näiden kliininen merkitys on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Perunatärkkelys, magnesiumstearaatti, askorbyylipalmitaatti ja laktoosimonohydraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja lämpösuojat pahvikotelossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/Alumiini-lämpösuojapakkaus.

Pakkaus koot: 28, 3 x 28.

Pakkaus sisältää 1 tai 3 lämpösuojapakkauksia, joissa jokaisessa on 28 tablettia.

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11701

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. marraskuuta 1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. huhtikuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.4.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Livial 2,5 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,5 mg tibolon.

Hjälpämnen med känd effekt: laktosmonohydrat cirka 86,8 mg. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

En vit, rund och flat tablett med fasad kant och en diameter på 6 mm, märkt med koden "MK" och "2" under den på ena sidan och "Organon*" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av östrogenbristsymtom hos postmenopausala kvinnor mer än ett år efter menopaus.
- Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos.
- För alla kvinnor bör beslutet att behandla med Livial baseras på en bedömning av den individuella kvinnans riskfaktorer och särskilt för kvinnor över 60 års ålder bör bedömningen även inkludera risken för stroke (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen är en tablett dagligen. Doseringen är samma även för äldre patienter. Tabletterna ska sväljas med vätska, vid ungefär samma tidpunkt på dagen.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Ett separat gestagen ska inte läggas till behandling med Livial.

Att börja med Livial

Kvinnor som genomgått en naturlig menopaus bör vänta med behandling med Livial minst 12 månader efter sista naturliga menstruationsblödningen. Kvinnor som har genomgått kirurgisk menopaus kan påbörja behandling med Livial omedelbart.

Alla oregelbundna/oväntade vaginala blödningar, såväl med som utan hormonell substitutionsbehandling (HRT), ska utredas för att utesluta malignitet innan behandling med Livial påbörjas (se avsnitt 4.3).
--

Övergång från sekventiell eller kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling

Vid övergång från sekventiell hormonell substitutionsbehandling ska behandlingen med Livial påbörjas genast efter att bortfallsblödningen har slutat. Vid övergång från kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling kan behandlingen påbörjas när som helst.

Glömda tabletter

En glömd tablett ska tas så snart det upptäcks, såvida inte mer än 12 timmar har förflutit sedan den senaste dosen. Då ska den glömda tabletten hoppas över och nästa tas vid ordinarie tidpunkt. En glömd tablett kan öka risken för genombrottsblödning eller stänklödning.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet och amning
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer. Livial ökade risken för återfall i bröstcancer i en placebokontrollerad studie.
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometrie cancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometrie hyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C, protein S, eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Vilken som helst tidigare arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina pectoris, hjärtinfarkt, stroke eller TIA-attack)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte normaliserats
- Porfyri
- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av postmenopausala symtom med Livial ska endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet göras minst en gång om året och behandling med Livial ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Risken för stroke, bröstcancer, och för kvinnor med intakt uterus även endometrie cancer (se nedan och under avsnitt 4.8), ska bedömas noggrant för varje kvinna. Hänsyn bör därvid tas både till hennes individuella riskfaktorer och till risken för dessa cancerformer samt stroke vad gäller förekomst och egenskaper avseende förväntad effekt av behandlingen på sjukdomsutveckling och mortalitet.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT eller tibolon vid behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta-riskförhållandet för dessa kvinnor vara mer fördelaktigt än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning och uppföljning

- Innan HRT eller tibolonbehandling ordinerar ska en fullständig personlig anamnes och släktanamnes tas samt en medicinsk undersökning (som innefattar gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet) göras med hänsyn till kontraindikationer och varningar. Under behandlingen ska den medicinska undersökningen upprepas enligt individuellt anpassat schema. Kvinnan ska informeras om vilken typ av symtom i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller

sjukskötare (se nedan avsnittet "Bröstcancer"). Undersökningar, inklusive lämplig screeningteknik, t.ex. mammografi, ska göras i enlighet med gällande rutiner för screening, anpassade efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

- Om patienten har eller tidigare har haft något av nedan angivna tillstånd och/eller om tillståndet har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas noga. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Livial:
 - Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
 - Riskfaktorer för tromboemboliska sjukdomar (se nedan)
 - Riskfaktorer för östrogenberoende cancer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
 - Hypertoni
 - Leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
 - Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikationer
 - Gallstenssjukdom
 - Migrän eller (svår) huvudvärk
 - Systemisk lupus erythematosus
 - Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
 - Epilepsi
 - Astma
 - Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen:

Behandlingen ska avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer samt i följande situationer:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk

Endometriehyperplasi och karcinom

- Tillgängliga data från randomiserade kontrollerade studier är motstridiga, dock har observationsstudier visat att kvinnor som använt Livial under normala kliniska förhållanden har haft systematiskt ökad risk för endometriecancer (se avsnitt 4.8). I dessa studier ökade risken med ökad användningstid. Tibolon ökar tjockleken på endometriet uppmätt med transvaginalt ultraljud.
- Genombrottsblödning eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna (se avsnitt 5.1). Kvinnor bör få rådet att rapportera om genombrotts- eller stänklödning fortfarande förekommer efter 6 månaders behandling eller uppträder efter den tidpunkten eller fortsätter efter avslutad behandling. Kvinnan ska då remitteras till gynekologisk undersökning, eventuellt inkluderande endometriebiopsi för att utesluta malignitet.

Bröstcancer

- En metaanalys av epidemiologiska studier, däribland MWS-studien (Million Women Study), har identifierat en signifikant ökad risk för bröstcancer i samband med användning av en dos på 2,5 mg. Denna risk blev tydlig inom 3 års användning och ökade med användningstiden, se avsnitt 4.8. Efter avslutad behandling minskar den ökade risken med tiden och den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på den tidigare HRT-behandlingens varaktighet. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.
Det finns inga data om huruvida det finns en kvarstående risk efter avbruten behandling med tibolon, men ett liknande mönster kan inte uteslutas.

Äggstockscancer

- Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys finns det en lätt förhöjd risk hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, som blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.
Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen (Women's Health Initiative), kan användningen av kombinerade HRT preparat vara förknippad med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8). I studien "Million Women Study" visades det att den relativa risken för äggstockscancer vid användning av tibolon liknade risken vid användning av andra typer av HRT-preparat.

Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT med östrogen eller östrogen och gestagen är associerat med en 1,3–3 gånger större risk av utveckling av venös tromboembolism (VTE) dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av VTE är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8). En epidemiologisk studie, från en brittisk databas, GPRD- (*the General Practice Research Database*), visade att risken för VTE associerad med tibolon var lägre än risken associerad med konventionell HRT. I studien hade endast en liten andel av kvinnorna pågående behandling med tibolon och därför kan det inte uteslutas att de har en liten ökad risk för VTE jämfört med icke behandlade kvinnor.
- Patienter med kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE. HRT eller tibolon kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt kända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI >30 kg/m²), graviditet och postpartum perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.
Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän patienten är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som kan kopplas till trombos hos familjemedlemmar eller om defekten är allvarlig (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT eller tibolon kontraindicerat.

- För kvinnor som redan behandlas med antikoagulantia ska nytta-riskförhållandet för HRT och tibolon nogt övervägas.
- Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats, ska preparatet sättas ut. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

- Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT. I en epidemiologisk studie med hjälp av GPRD (*the General Practice Research Database*) fann man inga bevis för skydd mot hjärtinfarkt hos postmenopausala kvinnor som fått tibolon.

Ischemisk stroke

- Tibolon ökar risken för ischemisk stroke från första behandlingsåret (se avsnitt 4.8). Den underliggande risken för stroke är starkt åldersberoende och så är också effekten av tibolon starkare med ökad ålder.

Andra tillstånd

- Patienter med ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption, som förekommer hos samer, ska inte ta detta läkemedel.
- Livial ska inte användas som preventivmedel.
- Behandling med Livial resulterar i en påtaglig dosberoende minskning av HDL-kolesterol (från -16,7 % med dosen 1,25 mg till -21,8 % för dosen 2,5 mg efter två år). Totala triglycerider och lipoprotein(a)-nivåerna minskade likaså. Minskningen av total kolesterol och VLDL-C nivåerna var inte dosberoende. Nivåerna av LDL-C var oförändrade. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte kända.
- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion ska observeras nogt.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi ska noggrant följas upp under behandling med östrogen eller HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Behandling med Livial leder till en mycket liten minskning av tyroideabindande globulin (TBG) och total T4-nivåerna. Nivåerna av total T3 är opåverkade. Livial minskar SHBG (sex hormone binding globulin)-nivån, medan nivåerna av CBG (kortikosteroidbindande globulin) och cirkulerande kortisol är oförändrade.
- Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Livial kan öka blodets fibrinolytiska aktivitet kan effekten av antikoagulantia öka. Denna effekt har setts med warfarin. Detta innebär att försiktighet ska iaktas vid samtidig behandling med

Livial och antikoagulantia, framför allt när man startar och slutar med behandlingen med Livial. Vid behov ska warfarindosen justeras.

Informationen om farmakokinetiska interaktioner med tibolon är begränsad. En *in vivo*-studie visade att samtidig behandling av tibolon kan i måttlig grad påverka farmakokinetiken hos cytokrom P450 3A4-substratet midazolam. Med detta som utgångspunkt kan man förvänta sig interaktioner även med andra CYP3A4-substrat.

Läkemedel som inducerar CYP3A4-enzym, såsom barbiturater, karbamazepin, hydantoiner och rifampicin kan öka metabolismen av tibolon och därmed påverka dess terapeutiska effekt. Naturläkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera metabolismen av östrogener och gestagener via CYP3A4. Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Livial är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Om graviditet inträffar under behandling med Livial ska behandlingen avbrytas omgående. Det saknas kliniska data om användning av Livial under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Amning

Livial är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I djurstudier har en minskad fertilitet och embryotoxisk effekt visats på grund av tibolons hormonella egenskaper (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Livial har inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Detta avsnitt beskriver biverkningar registrerade från 21 olika placebokontrollerade studier (inklusive LIFT-studien), där 4079 kvinnor fick Livial (1,25 eller 2,5 mg) och 3476 kvinnor fick placebo. Behandlingstiden i studierna sträckte sig från 2 månader till 4,5 år. Tabell 1 nedan visar de biverkningar som förekom statistiskt signifikant mer frekvent med Livial jämfört med placebo.

Tabell 1 Biverkningar med Livial

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000
Metabolism och nutrition		Ödem**	
Magtarmkanalen	Buksmärtor i nedre delen av buken	Gastrointestinala besvär**	
Hud och subkutan vävnad	Onormal hårväxt	Acne	Klåda**
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginal flytning Förtjockat endometrium Postmenopausal blödning	Symtom från bröststen Svampinfektion Vaginal svampinfektion Smärta i bröstvårtorna	

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000
	Ömhet i bröstet Genital klåda Vaginal candida Vaginal blödning Bäckensmärta Cervixdysplasi Genital flytning Vulvavaginit		
Undersökningar	Viktökning Onormalt cervix smear*		

*Majoriteten bestod av benigna förändringar. Cervixpatologi (cervixcancer) var inte mer frekvent med Livial jämfört med placebo.

**Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet. Frekvenskategorin bedömdes utifrån relevanta kliniska studier.

Efter godkännandet har vissa andra biverkningar observerats: yrsel, hudutslag, seborroisk dermatos, huvudvärk, migrän, synrubbing (inklusive suddig syn), depression, effekter på muskuloskeletal systemet såsom artralgi, myalgi samt förändring i leverfunktionsvärdena.

Risk för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
 - För kvinnor som tagit enbart östrogen eller tibolon är den ökade risken lägre jämfört med risken hos kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen.
 - Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
 - Resultaten från den största epidemiologiska studien (MWS-studien) presenteras i tabellen nedan.

Tabell 2 Million Women Study (MWS) Uppskattad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Extra fall per 1000 under 5-årsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT	Relativ risk#	Extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT under en 5 års period (95 % CI)
Enbart östrogen			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Kombinerat östrogen-gestagen			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
Tibolon			
50–65	9–12	1,3	3 (0–6)

#Total riskkvot. Den relativa risken är inte konstant utan ökar med användningstiden.

Risk för endometrie cancer

Endometrie cancer förekommer hos cirka fem av tusen kvinnor som har en livmoder och som inte använder HRT eller tibolon.

Den randomiserade placebokontrollerade studien som inkluderar kvinnor som inte screenats för avvikelser i endometriet före behandling, och därför avspeglar klinisk praxis, visar den högsta risken för endometrie cancer (LIFT-studien, medelålder på 68 år). I denna studie diagnostiserades inga fall av endometrie cancer i placebogruppen (n=1773) efter 2,9 år jämfört med 4 fall av endometrie cancer i

Livial-gruppen (n=1746). Detta motsvarar en diagnos av ytterligare 0,8 fall av endometrieccancer per 1000 kvinnor som använde Livial under ett år i denna studie (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

- Den relativa risken för ischemisk stroke är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT eller tibolon att öka med åldern (se avsnitt 4.4).
- En 2,9 år lång randomiserad kontrollerad studie har estimerat en 2,2-faldig ökning av risken för stroke hos kvinnor (medelålder på 68 år) som använde 1,25 mg Livial (28/2249) jämfört med placebo (13/2257). Majoriteten (80 %) av dessa strokefall var ischemiska.
- Den underliggande risken för stroke är starkt åldersberoende. Dock estimeras den underliggande incidensen över en femårsperiod till 3 per 1000 kvinnor i åldern 50–59 år resp. 11 per 1000 kvinnor i åldern 60–69 år.
- För kvinnor som använder Livial under 5 år förväntas antalet ytterligare fall bli cirka 4 per 1000 användare i åldern 50–59 år och 13 per 1000 användare i åldern 60–69 år.

Andra biverkningar har rapporterats i samband med behandling med östrogen och östrogen-gestagen:

Äggstockscancer

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen äggstockscancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för äggstockscancer hos kvinnor som i nuläget använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43, 95-procentigt KI 1,31–1,56). Vad gäller kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2000 användare. Diagnosen äggstockscancer kommer att ställas på omkring 2 kvinnor av 2000 i åldern 50 till 54 som inte tar HRT under en 5-årsperiod. I MWS-studien (Million Woman Study) ledde 5 års behandling med tibolon till 1 extra fall per 2500 användare (se avsnitt 4.4).

- HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av VTE är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4).

Resultat från WHI-studier presenteras i tabellen nedan:

Tabell 3 WHI-studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Risikkvot och 95 % konfidensintervall	Extra fall per 1000 kvinnor som använder HRT
Enbart östrogen (oralt)*4			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

4*Studie på kvinnor utan livmoder

- Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4). Det finns inget som tyder på att risken för kranskärslsjukdom med tibolonbehandling skiljer sig från annan HRT.
- Gallblåsesjukdom
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erythema multiform, erythema nodosum, vaskulär purpura
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4)

Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den akuta toxiciteten i djurförsök med tibolon är låg. Därför behöver man inte förvänta sig toxiska symtom om ett flertal tabletter intas. Vid akut överdos kan illamående och kräkningar uppträda samt vaginal blödning hos kvinnor. Någon specifik antidot finns inte. Vid behov kan symptomatisk behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga östrogener GO3CX01

Verkningsmekanism/Farmakodynamisk effekt

Efter oral administrering metaboliseras tibolon snabbt till tre föreningar, som den farmakodynamiska effekten av Livial grundar sig på. Två av dessa metaboliter (3α -OH-tibolon och 3β -OH-tibolon) har östrogena effekter. En tredje metabolit ($\Delta 4$ -isomer av tibolon) har framför allt gestagena och androgena egenskaper.

Livial ersätter den minskade östrogenproduktionen hos postmenopausala kvinnor och lindrar menopausala symtom. Livial förhindrar osteoporos som sker till följd av menopaus och ovariektomi.

Klinisk effekt och säkerhet

Information om kliniska studier med Livial:

- Lindring av östrogenbristsymtom
 - Lindring av menopausala symtom uppnås vanligtvis under de första behandlingsveckorna.
- Effekt på endometriet och blödningsmönstret

- Endometriehyperplasi och endometrie cancer har rapporterats hos patienter som behandlas med Livial (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Amenorré har rapporterats hos 88 % av kvinnorna som använder 2,5 mg tibolon efter 12 månaders behandling. Genombrottsblödning och/eller stänklödning har rapporterats hos 32,6 % av kvinnorna under de första 3 månadernas behandling och hos 11,6 % av kvinnorna efter 11–12 månaders användning.
- Förebyggande av osteoporos
 - Östrogenbrist efter menopaus innebär en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Den skyddande effekten av behandlingen tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.
 - I LIFT-studien var antalet kvinnor (medelålder 68 år) med nya vertebralfrakturer lägre i gruppen som behandlades med Livial jämfört med placebo under de tre år som behandlingen pågick (ITT: Livial mot placebo riskkvot 0,57; 95 % CI 0,42–0,78).
 - Efter 2 års behandling med Livial (2,5 mg) hade benmineralinnehållet (BMD) i ländryggen ökat med $2,6 \pm 3,8$ %. 76 % av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i ländryggen under behandlingen. En andra studie bekräftar detta resultat.
 - Livial (2,5 mg) hade också effekt på BMD i höften. En första studie visade en ökning efter 2 år på $0,7 \pm 3,9$ % i lårbenshalsen och $1,7 \pm 3,0$ % i hela höften. 72,5 % av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i höften under behandlingen. En andra studie visade en ökning efter 2 år på $1,3 \pm 5,1$ % i lårbenshalsen och $2,9 \pm 3,4$ % i hela höften. 84,7 % av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i höften under behandlingen.
- Effekter på bröst

Kliniska studier visar inte någon ökad mammografisk täthet hos kvinnor som behandlats med Livial jämfört med placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tibolon absorberas snabbt och effektivt efter oral administrering. På grund av dess snabba metabolism är koncentrationen av tibolon i plasma mycket liten. Även koncentrationen av $\Delta 4$ -isomer av tibolon i plasma är mycket liten. Därför har man inte kunnat fastställa vissa farmakokinetiska parametrar.

Toppkoncentrationerna av 3α -OH- ja 3β -OH-metaboliter i plasma är större, men de ackumuleras inte i kroppen.

Födointag har ingen betydande effekt på absorptionen.

	tibolon		3 α -OH metabolit		3 β -OH metabolit		$\Delta 4$ -isomer	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
C_{\max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43

C_{average}	--	--	--	1,88	--	--	--	--
T_{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (h)	--	--	5,78	7,71	5,87	--	--	--
C_{min} (ng/ml)	--	--	--	0,23	--	--	--	--
AUC_{0-24} (ng/ml.h)	--	--	53,23	44,73	16,23	9,20	--	--

SD = singeldos; MD = multipel dos

Eliminering

Tibolon utsöndras huvudsakligen i form av konjugerade metaboliter (främst genom sulfatkonjugering). En del av dosen utsöndras i urinen, men det mesta elimineras via faeces.

Ingen korrelation mellan njurfunktionen och de farmakokinetiska parametrarna för tibolon och dess metaboliter har observerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier har en minskad fertilitet och embryotoxisk effekt visats på grund av tibolons hormonella egenskaper. Tibolon var inte teratogent hos mus och råtta. Det uppvisade en teratogen potential hos kanin i doser som låg nära abortframkallande doser (se avsnitt 4.6). Tibolon är inte gentoxiskt *in vivo*. Karcinogena effekter har setts i vissa levertumörcellinjer hos råtta och i tumörcellinjer i urinblåsan hos mus. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte klarlagd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Potatisstärkelse, magnesiumstearat, askorbylpalmitat och laktosmonohydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Förvara blistren i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminium blisterförpackning.

Förpackningsstorlekar: 28, 3 x 28.

Förpackningen innehåller 1 eller 3 blister med 28 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11701

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6 november 1995
Datum för den senaste förnyelsen: 28 april 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.4.2021