

1. LEGEMIDLETS NAVN

Livial 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder: tibolon 2,5 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, runde og flate tabletter med skrå kanter og en diameter på 6 mm, merket med "MK" over "2" på den ene siden og "Organon" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner mer enn 1 år etter menopause.
- Osteoporoseprofylakse hos postmenopausale kvinner som har høy risiko for fremtidige frakturer, og som ikke tåler andre legemidler godkjent for osteoporoseprofylakse eller der slike legemidler er kontraindisert.

En avgjørelse om å forskrive Livial bør for alle kvinner være basert på en utredning av den individuelle pasients samlede risikoer. Særlig for dem over 60 år bør dette inkludere en vurdering av risikoen for slag (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen er 1 tablett daglig. Ved oppstart av og vedvarende behandling av postmenopausale symptomer bør laveste effektive dose av kortest mulig varighet benyttes (se også pkt. 4.4).

Ved behandling med Livial skal det ikke legges til et separat progestogen.

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør svelges med vann eller annen drikke, helst til samme tid hver dag.

Å begynne med Livial

Kvinner som når menopause naturlig bør begynne behandling med Livial minst 12 måneder etter den siste naturlige menstruasjonsblødningen. Ved menopause som følge av kirurgisk inngrep kan behandlingen med Livial begynne umiddelbart.

Enhver uvanlig/ikke forventet underlivsblødning, enten man tar HRT eller ikke, bør undersøkes før behandling med Livial starter for å utelukke malignitet (se pkt. 4.3).
--

Bytte fra et østrogen-progestogen sekvenspreparat eller et østrogen-progestogenpreparat i fast kombinasjon

Ved bytte fra sekvensielt østrogen-progestogenpreparat bør behandling med tibolon starte dagen etter at det foregående behandlingsregimet er fullført. Ved bytte fra et østrogen-progestogenpreparat i fast kombinasjon kan behandlingen starte når som helst.

Glemte tabletter

Hvis man glemmer en dose skal den tas straks man husker det, med mindre det er mer enn 12 timer over tiden. I det sistnevnte tilfelle skal den glemte dosen droppes og den neste dosen tas til vanlig tid. En utelatt dose kan øke sannsynligheten for gjennombruddsblødning og spotting.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet og amming.
- Kjent tidligere brystkreft eller mistanke om brystkreft – Livial økte risikoen for tilbakefall av brystkreft i en placebokontrollert studie.
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige ondartede svulster (f.eks. endometriekreft).
- Udiagnostisert genitalblødning.
- Ubehandlet endometriehyperplasi.
- Tidligere eller pågående venøs tromboemboli (dyp venetrombose, lungeemboli).
- Kjente tilstander forbundet med trombofili (for eksempel mangel på protein C, protein S eller antitrombin, se pkt. 4.4).
- Ethvert tilfelle av arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt, slag eller TIA) i anamnesen.
- Akutt leversykdom, eller leversykdom i anamnesen så lenge leverfunksjonstester ikke er normalisert.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For behandling av postmenopausale symptomer bør Livial bare initieres ved symptomer som gir nedsatt livskvalitet. I alle tilfelle må det foretas en grundig vurdering av fordeler og risikoer minst en gang i året, og behandlingen med Livial bør bare fortsette så lenge fordelene oppveier risikoen. Risikoene for slag, brystkreft og, hos kvinner med intakt uterus, endometriekreft (se under og pkt. 4.8) bør for hver kvinne vurderes nøye i lys av hennes individuelle risikofaktorer. Man bør også tenke på frekvens og karakteristika for begge krefttyper og slag med hensyn på behandlingsrespons, sykkelighet og dødelighet.

Det er begrenset kunnskap angående risikoer forbundet med HRT eller tibolon i behandling av prematur menopause. På grunn av det lave nivået av absolutt risiko hos yngre kvinner, kan imidlertid fordel/risiko balansen for disse kvinnene være mer fordelaktig enn hos eldre kvinner.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før innledning eller gjenopptagelse av behandling med HRT eller tibolon, bør en fullstendig personlig anamnese og familieanamnese tas opp. Omfanget av klinisk undersøkelse (inkludert bekken og bryst) følges av denne og av kontraindikasjoner og forsiktighetsregler. Under behandlingen anbefales regelmessige kontroller som tilpasses hver enkelt kvinne med hensyn til frekvens og hva som bør undersøkes. Kvinnen skal rådes angående hvilke endringer i brystene som skal rapporteres til lege eller sykepleier (se "brystkreft" under). Undersøkelser, for eksempel mammografi, skal utføres i overensstemmelse med gjeldende akseptert praksis for screening, modifisert til den enkeltes kliniske behov.

Tilstander som krever oppfølging

Dersom noen av de følgende tilstander er til stede, nylig har forekommet og /eller har forverret seg under graviditet eller tidligere hormonbehandling skal pasienten følges opp nøye. Det bør tas i

betraktning at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Livial, spesielt:

- Leiomyomer (uterine fibromyomer) eller endometriose.
- Risikofaktorer for tromboemboliske forstyrrelser (se under).
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. brystkreft hos nærmeste slektninger.
- Hypertensjon.
- Leversykdom (f.eks. leveradenom).
- Diabetes mellitus med eller uten vaskulære symptomer.
- Gallesten.
- Migrene eller sterk hodepine.
- Systemisk lupus erythematosus.
- Endometriehyperplasi i anamnesen (se under).
- Epilepsi.
- Astma.
- Otoklerose.

Grunner for umiddelbar seponering av behandlingen:

Behandlingen skal avsluttes dersom en kontraindikasjon blir oppdaget og i følgende situasjoner:

- Gulsott eller nedsatt leverfunksjon.
- Signifikant stigning i blodtrykk.
- Nye anfall av migrenelignende hodepine.

Endometriehyperplasi og karsinom

Tilgjengelige data fra randomiserte kontrollerte studier er motstridende. Imidlertid har observasjonsstudier konsistent vist at kvinner som får foreskrevet Livial i vanlig klinisk praksis har en økt risiko for å få diagnosen endometriekreft (se også pkt. 4.8). I disse studiene økte risikoen med økende varighet av bruk. Tibolon øker tykkelsen i endometrieveggen, vist ved måling ved hjelp av transvaginal ultralyd.

Gjennombruddsblødning og spotting kan forekomme de første månedene av behandlingen (se pkt. 5.1). Kvinnene bør rådes til å melde fra om enhver gjennombruddsblødning eller spotting dersom den fortsatt er tilstede etter 6 måneders behandling, dersom den starter etter dette tidspunktet eller hvis den fortsetter etter at behandlingen er avsluttet. Kvinnen bør henvises til gynekologisk undersøkelse som sannsynligvis vil inkludere en endometriebiopsi for å utelukke en ondartet tilstand i livmorslimhinnen.

Brystkreft

Bevismaterialet med hensyn på risiko for brystkreft i forbindelse med tibolon er ufullstendig. The Million Women Study (MWS) har påvist en signifikant økning i risikoen for brystkreft i forbindelse med bruk av dosen på 2,5 mg. Denne risikoen ble synlig innen noen få års bruk og økte med varigheten av inntak. Den returnerte til utgangspunktet innen noen få (på det meste fem) år etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8). Disse resultatene kunne ikke bekreftes i en studie der man benyttet "the General Practice Research Database (GPRD)".

Ovarialkreft

Ovarialkreft er mye sjeldnere enn brystkreft. Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling med østrogen alene eller østrogen-progestogen i kombinasjon. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet. Noen andre studier, inkludert the Women's Health Initiative (WHI) studien, antyder at bruk av kombinasjons HRT-preparater med østrogen og progestogen kan være forbundet med en tilsvarende eller litt lavere risiko (se pkt. 4.8).

I The Million Women Study ble det vist at den relative risikoen for ovarialkreft ved bruk av tibolon var lik risikoen forbundet med andre typer HRT.

Venøs tromboembolisk sykdom

HRT-preparater med kombinasjonen østrogen-progesteron eller med kun østrogen er forbundet med en 1,3-3 ganger høyere risiko for å utvikle venøs tromboembolisk sykdom (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av en slik hendelse er mest sannsynlig det første året med HRT enn senere (se pkt. 4.8). I en epidemiologisk studie der en database fra Storbritannia ble benyttet, var risikoen for VTE forbundet med tibolon lavere enn risikoen forbundet med konvensjonell HRT, men bare en liten del av kvinnene var nåværende brukere av tibolon, og en liten økning i risiko sammenlignet med ingen bruk kan ikke utelukkes.

Pasienter med kjente tilstander med trombofili, har en økt risiko for VTE og HRT eller tibolon kan øke denne risikoen ytterligere. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3)

Generelt anerkjente risikofaktorer for VTE omfatter bruk av østrogener, høy alder, store operasjoner, forlenget immobilisering, fedme (BMI > 30 kg/m²), graviditet/post partum perioden, systemisk lupus erytematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus vedrørende den mulige rollen åreknuter kan ha for VTE. Som hos alle postoperative pasienter må profylaktiske tiltak for å hindre VTE etter operasjon overveies. Dersom elektiv kirurgi følges av forlenget immobilisering, er det anbefalt å stanse HRT eller tibolon midlertidig 4 til 6 uker i forveien. Behandlingen bør ikke startes opp igjen før kvinnen er fullstendig mobilisert.

Hos kvinner uten VTE i sin anamnese, men med førstegrads slektning med trombose i ung alder i anamnesen, kan screening tilbys etter grundig veiledning angående dennes begrensninger (bare en andel av tilstander forbundet med trombofili blir identifisert ved screening). Dersom en defekt forbundet med trombofili blir identifisert som samsvarer med trombose hos familiemedlemmer, eller defekten er "alvorlig" (for eksempel mangel på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombinasjon av defekter), er HRT eller tibolon kontraindisert.

Kvinner som allerede får antikoagulasjonsbehandling trenger en grundig vurdering av fordel versus risiko ved bruk av HRT eller tibolon.

Hvis VTE utvikler seg etter at behandlingen er startet skal legemidlet seponeres. Pasienter skal rådes til å kontakte legen umiddelbart dersom de blir oppmerksom på et potensielt tromboembolisk symptom (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig smerte i brystet, dyspné).

Koronar hjertesykdom

Randomiserte kontrollerte studier har ikke vist beskyttelse mot hjerteinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende koronar hjertesykdom som fikk en kombinasjons HRT med østrogen-progestogen eller HRT med kun østrogen. I en epidemiologisk studie som brukte GPRD databasen, ble det ikke funnet noe holdepunkt for beskyttelse mot hjerteinfarkt hos postmenopausale kvinner som fikk tibolon.

Iskemisk slag

Tibolon øker risikoen for iskemisk slag fra det første behandlingsåret (se pkt. 4.8). Utgangsrisikoen for slag er sterkt aldersavhengig og følgelig er effekten av tibolon større ved høyere alder.

Andre tilstander

Livial er ikke beregnet til antikonsepsjon.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp laktase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Behandling med Livial resulterer i en markert doseavhengig nedgang i HDL-kolesterol (fra -16,7 % med en dose på 1,25 mg til -21,8 % for dosen på 2,5 mg etter 2 år). Totale triglyserider og lipoprotein(a) nivåer ble også redusert. Nedgangen i totalt kolesterol og VLDL-C nivåer var ikke doseavhengig. Nivåene av LDL-C forble uendret. Den kliniske betydningen av disse funnene er enda ikke kjent.

Østrogener kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med nedsatt hjerte eller nyrefunksjon må følges nøye.

Kvinner med påvist hypertriglyseridemi skal følges nøye under behandling med østrogenstatning eller HRT fordi det har vært rapportert sjeldne tilfeller av kraftig økning av triglyserider i plasma som har ført til pankreatitt.

Behandling med Livial resulterer i en svært liten nedgang i tyroksinbindende globulin (TBG) og total T4. Nivåene av total T3 forblir uendret. Livial senker nivået av kjønnshormonbindende globulin (SHBG), mens nivåene av kortikosteroidbindende globulin (CBG) og sirkulerende kortisol ikke blir berørt.

Bruk av HRT bedrer ikke kognitiv funksjon. Det finnes noe bevismateriale på økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som begynte å bruke kombinasjons HRT eller HRT med kun østrogen etter 65 års alder.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fordi Livial kan øke den fibrinolytiske aktivitet i blodet kan den forsterke effekten av antikoagulantia. Slik effekt har vært påvist med warfarin. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig bruk av Livial og antikoagulanter, særlig ved oppstart eller avslutning av samtidig behandling med Livial. Om nødvendig skal warfarindosen justeres

Det er begrenset informasjon om farmakokinetiske interaksjoner med tibolon. En *in vivo* studie har vist at samtidig behandling med tibolon påvirker farmakokinetikken til cytokrom P450 3A4 substratet midazolam i moderat grad. Basert på dette kan legemiddelinteraksjoner med andre CYP3A4 substrater forventes. CYP3A4 induserende stoffer slik som barbiturater, karbamazepin, hydantoiner og rifampicin kan forsterke metabolismen av tibolon og således dens terapeutiske effekt.

Plantelegemidler som inneholder Johannesurt (Prickperikum, *Hypericum Perforatum*) kan indusere metabolismen av østrogener og progestogener via CYP3A4. Klinisk kan en økt metabolisme av østrogener og progestogener føre til redusert effekt og endringer i blødningsprofilen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Livial er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3) Hvis graviditet oppstår under behandling med Livial, skal behandlingen seponeres umiddelbart. Det finnes ikke tilgjengelige data på eksponerte graviditeter med Livial. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3) Den potensielle risiko hos mennesker er ukjent.

Amming

Livial er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke kjent at Livial har noen påvirkning på våkenhet og konsentrasjon.

4.8 Bivirkninger

Dette avsnittet beskriver bivirkninger som ble registrert i 21 placebokontrollerte studier (inkludert LIFT-studien) med 4079 kvinner som fikk terapeutiske doser (1,25 eller 2,5 mg) av Livial og 3476 kvinner som fikk placebo. Behandlingstiden i disse studiene varierte fra 2 måneder til 4,5 år. Tabell 1 viser de bivirkningene som forekom statistisk signifikant hyppigere under behandling med Livial enn med placebo.

System organklasse	Vanlige (> 1/100, < 1/10)	Mindre vanlige (>1/1000, < 1/100)	Sjeldne (1/10 000 til <1/1000)
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer		Ødem**	
Gastrointestinale sykdommer	Buksmerter	Gastrointestinale forstyrrelser**	
Hud og underhudssykdommer	Unormal hårvekst	Akne	Kløe**
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal utflod Fortykkelse av endometrieveggen Postmenopausal blødning Brystømhet Genital pruritus Vaginal candidiasis Vaginal blødning Bekkenmerte Cervikal dysplasi Genital utflod Vulvovaginitt	Brystubehag Soppinfeksjon Vaginal mykose Smerter i brystvorter	
Undersøkelser	Vektøkning Unormalt cervixutstryk*		

*Majoriteten besto av godartede endringer. Patologisk cervix (cervikalt carcinom) var ikke økt med Livial sammenliknet med placebo.

** bivirkninger fra spontanrapportering, frekvensen er estimert.

Bivirkninger som har blitt observert etter markedsføring omfatter: svimmelhet, utslett, seborroisk dermatose, hodepine, migræne, synsforstyrrelser (inkludert uklart syn), depresjon, effekter på muskler og skjelett som artralgi eller myalgi og endringer i leverfunksjonsparametre.

Risiko for brystkreft

- En opptil 2 ganger økt risiko for brystkreft er rapportert hos kvinner som bruker østrogen-progestogen kombinasjonsbehandling i mer enn 5 år.
- Risikoen er også høyere ved bruk av østrogen alene eller tibolon, men vesentlig lavere sammenliknet med østrogen-progestogen kombinasjoner.
- Risikonivået er avhengig av brukens varighet (se pkt. 4.4).
- Resultater fra den største epidemiologiske studien (MWS) er presentert under.

Tabell 2 Million Women study – Estimert tilleggskisiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som aldri har brukt HRT	Relativ risiko#	Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT, (95 % KI)
HRT med kun østrogen			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinasjoner av østrogen-progestogen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolon			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
#Relativ risiko er ikke konstant, men vil øke med behandlingens varighet. KI = konfidensintervall			

Risiko for endometriekreft

- Endometriekreft diagnostiseres hos ca. 5 av 1000 kvinner med intakt uterus som ikke bruker HRT eller tibolon.

- Den randomiserte placebokontrollerte studien som inkluderte kvinner som ikke hadde blitt screenet for endometrielle abnormiteter ved baseline, og som derfor er et speilbilde av klinisk praksis, påviste den høyeste risiko for endometriekreft (LIFT-studien, gjennomsnittsalder 68 år). I denne studien ble det ikke diagnostisert noen tilfeller av endometriekreft i placebogruppen (n=1773) etter 2,9 år sammenlignet med 4 tilfeller av endometriekreft i Livialgruppen (n=1746). Dette tilsvarer en diagnostisering av 0,8 tilleggstilfeller av endometriekreft per 1000 kvinner som brukte Livial i ett år i denne studien (se pkt. 4.4).

Risiko for iskemisk slag

- Den relative risikoen for iskemisk slag er ikke avhengig av alder eller varighet av bruk, men fordi baseline risiko er sterkt aldersavhengig, vil den samlede risiko for iskemisk slag hos kvinner som bruker HRT eller tibolon øke med alderen (se pkt. 4.4).
- En randomisert kontrollert studie over 2,9 år har estimert en 2,2 ganger økt risiko for slag hos kvinner (gjennomsnittsalder 68 år) som brukte 1,25 mg Livial (28/2249) sammenlignet med placebo (13/2257). Majoriteten (80 %) av slagene var iskemiske.
- Baseline risiko for slag er sterkt aldersavhengig. Således er insidensen ved baseline over en 5 års periode beregnet til 3 per 1000 kvinner i alderen 50-59 år og 11 per 1000 kvinner i alderen 60-69 år.
- For kvinner som bruker Livial i 5 år, kan antallet ekstra tilfeller forventes å være ca 4 per 1000 brukere i alderen 50-59 år og 13 per 1000 brukere i alderen 60-69 år.

Risiko for ovarialkreft

- Bruk av HRT med kun østrogen eller HRT med kombinert østrogen-progestogen har vært forbundet med en svak økning i risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt.4.4). En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling sammenlignet med kvinner som aldri har brukt hormonell substitusjonsbehandling (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). Blant kvinner i alderen 50 – 54 år som bruker hormonell substitusjonsbehandling over en 5 års – periode, vil omtrent 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50 – 54 år som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5-års periode.

I Million Women Study resulterte 5 års bruk av tibolon i ett ekstra tilfelle per 2500 brukere (se pkt. 4.4).

Risiko for venøs tromboembolisme

- HRT er forbundet med en 1,3-3 ganger høyere relativ risiko for å utvikle venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av en slik hendelse er mer sannsynlig i det første året man bruker HRT (se pkt. 4.4).

Resultater fra WHI studien er presentert under:

Tabell 3 WHI studier – Estimert tilleggsrisiko for VTE ved 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen	Relativ risiko (95%KI)	Ekstra tilfeller over en perioden på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT (95%KI)
Kun oral østrogen (Studie på kvinner uten livmor)			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Oral kombinert østrogen-progestogen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

Risiko for koronar hjertesykdom

- Risikoen for koronar hjertesykdom er litt høyere hos kvinner som bruker HRT med kombinert østrogen-progestogen og som er over 60 år (se pkt. 4.4). Det er ingen dokumentasjon som tyder på at risikoen for hjerteinfarkt ved bruk av tibolon er annerledes enn risikoen med annen HRT.

Andre bivirkninger som har vært rapportert i forbindelse med behandling med østrogen og østrogen-progestogen:

- Sykdom i galleblæren.
- Hud og underhudssykdommer: kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum, vaskulær purpura.
- Sannsynlig demens over 65 års alder (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den akutte toksisiteten av tibolon hos dyr er svært lav. Derfor er ikke toksiske reaksjoner sannsynlig selv når flere tabletter tas samtidig. Ved akutt overdosering kan følgende symptomer opptre: kvalme, brekninger og vaginal blødning hos kvinner. Det finnes ingen kjent antidot. Symptomatisk behandling kan om nødvendig gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre østrogen, ATC-kode:G03CX01.

Virkningsmekanisme

Tibolon blir etter peroral administrasjon raskt omdannet til tre metabolitter som alle bidrar til den farmakodynamiske profilen til Livial. Tibolon har østrogen, progestogen og androgen effekt. To av metabolittene (3 α -OH-tibolon og 3 β -OH-tibolon) har østrogen effekt, mens den tredje metabolitten (Δ^4 -isomer av tibolon) har progestogen og androgen effekt. Livial erstatter tapet av østrogenproduksjon hos postmenopausale kvinner og lindrer symptomer på menopause. Livial forhindrer bentap etter menopause eller ovariektomi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Informasjon fra kliniske studier med Livial:

Lindring av symptomer på østrogenmangel

Lindring av menopausale symptomer inntreffer vanligvis i løpet av de første ukene med behandling

Effekt på endometrium og blødningsmønster

Det har vært rapportert endometriehyperplasi og endometriekreft hos pasienter som har vært behandlet med Livial (se pkt. 4.4 og 4.8)

Amenoré ble observert hos 88 % av kvinnene som brukte Livial 2,5 mg etter 12 måneders behandling. Gjennombruddsblødning og/eller spotting har blitt rapportert hos 32,6 % av kvinnene i løpet av de første 3 behandlingsmånedene og hos 11,6 % etter 11-12 måneders bruk.

Forebygging av osteoporose

Østrogenmangel ved menopause blir forbundet med økende omsetningshastighet av ben og en nedgang i benmasse. Beskyttelse ser ut til å være effektiv så lenge behandling blir opprettholdt. Etter avsluttet behandling med HRT tapes benmasse med samme hastighet som hos ubehandlede kvinner.

I LIFT-studien reduserte Livial antallet kvinner (gjennomsnittsalder 68 år) med nye vertebrale frakturer sammenlignet med placebo i løpet av 3 års behandling (ITT:Livial til placebo odds ratio 0,57; 95 % KI [0,42, 0,78]).

Etter 2 års behandling med Livial (2,5 mg) var økningen i benmineraltetthet (BMD) i lumbal-kolumna $2,6 \pm 3,8$ %. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller økte BMD i lumbalregionen under behandlingen var 76 %. En annen studie bekrefter disse resultatene.

Livial (2,5 mg) hadde også en effekt på BMD i hoften. I en studie var økningen etter 2 år $0,7 \pm 3,9$ % i lårhalsen og $1,7 \pm 3,0$ % i hele hoften. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller økte BMD i hofteregionen under behandling var 72,5 %. En annen studie viste at økningen etter 2 år var $1,3 \pm 5,1$ % i lårhalsen og $2,9 \pm 3,4$ % i hele hoften. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller økte BMD i hofteregionen under behandlingen var 84,7 %.

Effekt på bryst

I kliniske studier øker ikke mammografisk tetthet hos kvinner som blir behandlet med Livial sammenlignet med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tibolon absorberes raskt og fullstendig etter peroral administrering.

På grunn av rask metabolisering er plasmanivået av tibolon svært lavt. Plasmanivået av Δ^4 -isomeren er også svært lavt. Derfor kan noen av de farmakokinetiske parametre ikke bestemmes. Maksimal plasmakonsentrasjon av 3α -OH og 3β -OH metabolittene er høyere, men akkumulering forekommer ikke.

Tabell 4 Farmakokinetiske parametre for Livial (2,5 mg)

	tibolon		3 α -OH metabolitt		3 β -OH metabolitt		Δ^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
$C_{\text{gjennomsnittlig}}$	--	--	--	1,88	--	--	--	--
T_{\max} (timer)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (timer)	--	--	5,78	7,71	5,87	--	--	--
C_{\min} (ng/ml)	--	--	--	0,23	--	--	--	--
AUC_{0-24} (ng/ml.time)	--	--	53,23	44,73	16,23	9,20	--	--

SD = enkeltdose; MD = gjentatt dosering

Utskilling av tibolon skjer vesentlig i form av konjugerte (for det meste sulfatholdige) metabolitter. Deler av det tilførte stoffet skilles ut i urinen, men mesteparten elimineres via avføring.

Inntak av mat har ingen signifikant effekt på absorpsjonen.

De farmakokinetiske parametrene for tibolon og dens metabolitter ble funnet å være uavhengige av nyrefunksjonen.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier hadde tibolon fertiliseringshemmende og embryotoksiske effekter i kraft av sine hormonelle egenskaper. Tibolon var ikke teratogent hos mus og rotter. Det viste teratogent potensiale

hos kanin ved nær-abort doser (se pkt. 4.6). Tibolon er ikke gentoksisk under *in vivo* betingelser. Skjønt en carcinogen effekt ble observert i visse rottearter (levertumorer) og mus (blæretumorer), er den kliniske relevansen av dette ukjent.

6.0 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Potetstivelse,
Magnesiumstearat,
Askorbylpalmitat,
Laktosemonohydrat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen og ytteremballasjen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Livial 2,5 mg tabletter pakkes i gjennomtrykspakninger av transparent polyvinylkloridfilm og farget aluminiumsfolie med et varmebestandig belegg på den siden som kommer i kontakt med tablettene. Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelig: kartonger som inneholder 3 kalenderpakninger med 28 hvite tabletter som hver inneholder 2,5 mg tibolon.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Box 581
2003 PC Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

95-3901

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. juni 1999
Dato for siste fornyelse: 26. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

13.05.2016