

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Livial 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,5 mg tibolon.

Hjälpämnen med känd effekt

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Livial tabletter är vita, runda och flata med fasad kant och en diameter på 6 mm, märkta MK/2 på ena sidan och ORGANON* på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom hos kvinnor mer än ett år efter menopaus.
- Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (se även avsnitt 4.4).
- Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

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

Doseringen är en tablett dagligen. Tabletterna ska sväljas med vätska, vid ungefär samma tidpunkt på dagen. Dosjustering är inte nödvändig för äldre kvinnor. Lindring av symtomen uppnås vanligtvis inom några veckor, men optimal effekt uppnås först när terapin pågått i minst 3 månader.

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

Som osteoporosprofylax krävs långtidsbehandling. Det finns ingen restriktion för behandlingstidens längd med Livial för den rekommenderade dosen.

Ett separat gestagen ska inte läggas till behandling med Livial.

Val av behandling

Vid valet av behandling med Livial eller annan behandling för en postmenopausal kvinna ska hänsyn tas till följande: den terapeutiska indikationen, acceptansen av vaginala blödningar, möjliga problem med humör eller libido, effekt på bröstvävnad och nytta/riskprofilen. Se även 4.4 och 5.1.

Att börja med Livial

Kvinnor som passerat det naturliga klimakteriet bör vänta med behandling med Livial minst 12 månader efter sista naturliga menstruationsblödningen. Om behandling med Livial påbörjas tidigare än så ökar risken för oregelbundna vaginala blödningar eller stänklödningar.

För kvinnor som blivit menopausala på konstgjord väg (via kirurgi eller kemiskt inducerad) kan

behandling med Livial påbörjas omedelbart.

Vid olaga vaginal blödning, såväl med som utan substitutionsbehandling i klimakteriet (HRT), bör utredning ske för att utesluta maligniteter innan behandling med Livial påbörjas (se avsnitt 4.3).

Byte från sekventiell eller kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling

Om byte sker från sekventiell hormonell behandling ska Livial påbörjas när gestagenfasen har avslutats. Vid byte från kontinuerlig hormonell kombinationsbehandling kan behandling med Livial 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

- 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 endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t ex protein C, protein S, eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt, stroke eller TIA-attack)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte normaliserats
- Känd överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne
- Porfyri

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT eller tibolon endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året. Behandling med HRT eller tibolon ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Risken för stroke, bröstcancer, och för kvinnor med intakt uterus, även endometriecancer 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 (se nedan och under avsnitt 4.8).

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

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT eller tibolonbehandling inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras regelbundet med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen.

Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se nedan avsnittet "Bröstcancer"). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller med lämplig screeningteknik t ex

mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening för den friska kvinnan samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Livial:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t ex första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t ex leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen:

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi och carcinom

Tillgängliga data från randomiserade kontrollerade studier är motstridiga, dock har observationsstudier visat att kvinnor som förskrivits Livial under normala kliniska förhållanden har en ökad risk att få diagnosen endometriecancer (se avsnitt 4.8). I dessa studier ökade risken med ökad användningstid. Tibolon ökar tjockleken på endometriet uppmätt med transvaginalt ultraljud.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna (se avsnitt 5.1). Kvinnor bör få rådet att rapportera varje stänk- eller genombrottsblödning som fortfarande kvarstår efter 6 månaders behandling eller uppträder efter den tidpunkten eller fortsätter efter avslutad behandling. I sådant fall ska kvinnan genomgå gynekologisk undersökning, eventuellt inkluderande endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

En metaanalys av epidemiologiska studier, däribland Million Women Study, MWS-studien 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.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer. För tibolon, se avsnitt 5.1.

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 är associerat med en 1,3 – 3 gånger större risk av utveckling av venös tromboembolism (VTE) dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8). En epidemiologisk studie, från en brittisk databas, 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 trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT eller tibolon kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända 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 kvinnan 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 trombofili defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en "ökad svårighetsgrad" (t ex defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT eller tibolon kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör nogga övervägas inför HRT eller tibolon, till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats, bör 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 kunna 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 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 förekomsten av stroke vid tibolonanvändning är högre med ökad ålder.

Andra tillstånd

- Patienter med ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption 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 hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga. Patienter med terminal njurinsufficiens ska noga observeras.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med 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 kvinnor som samtidigt behandlas med Livial och warfarin noggrant ska följas, framför allt när man startar och slutar med Livial-behandlingen. Vid behov ska warfarindosen justeras.

Informationen om farmakokinetiska interaktioner med tibolon är begränsad. En *in vivo*-studie visade att samtidig behandling av tibolon i måttlig grad kan 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-aktivitet, såsom barbiturater, karbamazepin, hydantoin och rifampicin kan öka metabolismen av tibolon och därmed påverka den terapeutiska effekten.

Effekten av en hämning eller induktion av tibolons metabolism har inte studerats. På grund av substansens komplexa profil med flera metaboliter med olika effekter kan effekten av en hämning eller induktion inte förutses.

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 inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Livial ska behandlingen avbrytas omgående. Det saknas kliniska data för graviditetsexposition med tibolon. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken vid human exponering är inte känd.

Amning

Livial är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Detta avsnitt beskriver biverkningar registrerade från 21 olika placebo-kontrollerade studier (inklusive LIFT-studien), där 4 079 kvinnor erhöll tibolon i terapeutiska doser (1,25 eller 2,5 mg) och 3 476 kvinnor erhöll placebo. Behandlingstiden i studierna sträcker sig från 2 månader till 4,5 år. Tabell 1 nedan visar de biverkningar som förekom statistiskt signifikant mer frekvent med tibolon jämfört med placebo. Dessa biverkningar har även observerats vid klinisk användning.

Tabell 1 Biverkningar med tibolon

Organsystem	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000, <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	Ökad hårväxt	Acne	Klåda**
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginal flytning Förtjockat endometrium Postmenopausal blödning Ömhet i bröstet Genital klåda (kvinnor) Vaginal candida Vaginal blödning Bäckensmärta Cervixdysplasi Genital flytning Vulvavaginit	Symtom från bröstet Vaginal svampinfektion Smärta i bröstvårtorna	
Undersökningar	Viktökning Onormalt cervix smear*		

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

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

Vid klinisk användning har även följande biverkningar observerats: yrsel, rodnad, seborroisk dermatos, huvudvärk, migrän, synrubbning (inklusive suddig syn), depression, effekter på muskuloskeletala systemet såsom artralgi, myalgi samt förändring i levervärdena.

Risken för bröstcancer

- En upp till dubblad 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 randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och från den största observationella studien (Million Women Study, MWS) presenteras nedan:

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

Ålder (år)	Extra fall* per 1 000 under en 5-årsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT ^{1*}	Relativ risk (95% CI) [#]	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95% CI)
Enbart östrogen			
50 – 65	9 - 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Kombinerad östrogen-gestagenbehandling			
50 – 65	9 - 12	1,7	6 (5 – 7)
Tibolon			
50 – 65	9 - 12	1,3	3 (0 – 6)
*Siffran hämtad från incidensdata från flera länder. Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt. # Denna beräkning av relativ risk avser 5 års behandling och ökar med ökande användningstid. CI = konfidensintervall			

Risken för endometriecancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometriecancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT eller tibolon.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometriecancer (se avsnitt 4.4). Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometriecancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometriecancer (Relativ Risk på 1.0 (0.8-1.2)).

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 endometriecancer (LIFT-studien, medelålder på 68 år). I denna studie diagnostiserades inga fall av endometriecancer i placebogruppen (n=1 773) efter 2,9 år jämfört med 4 fall av endometriecancer i tibolongruppen (n=1 746). Detta motsvarar en diagnos av ytterligare 0,8 fall av endometriecancer per 1 000 kvinnor som använde tibolon Livial under ett år i denna studie (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

- Denna relativa risk 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 att öka med åldern (se avsnitt 4.4).
- Denna relativa risk 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

¹ *Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i utvecklade länder

för stroke hos kvinnor (medelålder på 68 år) som använde 1,25 mg tibolon Livial (28/2 249) jämfört med placebo (13/2 257). 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 1 000 kvinnor i åldern 50-59 år resp. 11 per 1 000 kvinnor i åldern 60-69 år.
- För kvinnor som använder tibolon under 5 år förväntas antalet ytterligare fall bli cirka 4 per 1 000 användare i åldern 50-59 år och 13 per 1 000 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 2 000 användare. Diagnosen äggstockscancer kommer att ställas på omkring 2 kvinnor av 2 000 i åldern 50 till 54 som inte tar HRT under en 5-årsperiod.

I studien av en miljon kvinnor ledde 5 års intag av tibolon till 1 extra fall per 2 500 användare (se avsnitt 4.4).

- Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3-3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

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

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)^{2*}			
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)
CI = konfidensintervall			

- Risk för kranskärslsjukdom

- 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 hjärtinfarkt med tibolonbehandling skiljer sig från annan HRT.

Andra biverkningar har rapporterats i association med behandling med östrogen/gestagen:

- Gallblåsesjukdom
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum och vaskulär purpura
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

² *Studie på kvinnor utan livmoder

Rapportering av misstänkta 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).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 bortfallsblödning hos kvinnor. Någon specifik antidot finns inte. Vid behov kan symptomatisk behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Annat östrogen, ATC-kod: G03CX01

Efter oral administrering metaboliseras tibolon snabbt till tre substanser som bidrar med effekten av tibolon. Två av dessa metaboliter (3alfa-OH-tibolon och 3beta-OH-tibolon) har framför allt östrogena effekter. En tredje metabolit (delta4-isomer av tibolon) och modersubstansen har framför allt gestagena och androgena egenskaper.

Livial ersätter den minskade östrogenproduktionen hos postmenopausala kvinnor och lindrar menopausala symtom. Tibolon förhindrar den minskning av benmassa som sker till följd av menopaus och ovariectomi.

Information om Livial från kliniska studier

- Lindring av östrogenbristsymtom
 - Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor.
- Effekt på endometriet och blödningsmönstret
 - Det finns rapporter på endometriehyperplasi och endometriecancer hos patienter som behandlas med tibolon (se avsnitt 4.4 och 4.8).
 - Amenorré har rapporterats hos 88% av kvinnorna som använder 2,5 mg tibolon efter 12 månaders behandling. Genombrottsblödningar 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. Effekten 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 tibolon jämfört med placebo under de tre år som behandlingen pågick (ITT: tibolon mot placebo OR (odds ratio) 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.
- Tibolon (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
 - Till skillnad från annan HRT visar kliniska studier att den mammografiska tätheten inte ökar hos kvinnor som behandlas med Livial jämfört med placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tibolon metaboliseras till tre aktiva metaboliter; en med gestagen/androgen effekt ($\Delta 4$ -isomer) och två med östrogena effekter (3α -OH- och 3β -OH-metaboliter). Den farmakokinetiska dokumentationen baseras främst på de östrogena metaboliterna vilka förekommer i högst nivåer i plasma.

Tibolon absorberas i stor omfattning inom 1-4 timmar efter oral administrering. Samtidigt födointag reducerar $C_{\max}$ och fördröjer $T_{\max}$ men påverkar inte AUC för de östrogena metaboliterna. Tibolons proteinbindning är cirka 96%. Proteinbindningen för de tre aktiva metaboliterna har inte studerats.

Metaboliterna utsöndras i galla och elimineras via faeces. En liten andel utsöndras via urinen. Information om metaboliserande enzym saknas.

Tabell 4 Farmakokinetiska parametrar för Livial (2,5 mg)

	tibolon		3α -OH metabolit		3β -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_{medel}	--	--	--	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=multipl dos

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I reproduktionstoxikologiska studier på djur har en minskad fertilitet och embryotoxisk effekt visats på grund av tibolons hormonella egenskaper. Tibolon var teratogent i kanin men inte i mus och råtta (se avsnitt 4.6). Tibolon är inte genotoxiskt *in vivo*. Cancerframkallande effekt har setts hos råtta (levertumörer) och mus (tumörer i urinblåsan). 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 ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning med aluminiumfolie och PVC: 3x28 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13115

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 juni 1999

Datum för den senaste förnyelsen: 01 augusti 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-01