

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Livial 2,5 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af tiboloni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 100 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar, kringlóttar, flatar töflur með skáflötum á brúnum. Töflurnar eru 6 mm í þvermál og merktar „MK“ yfir „2“ á annarri hliðinni og „Organon*“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Meðferð við einkennum östrógenskorts hjá konum meira en ári eftir tíðahvörf.
- Til varnar beinþynningu eftir tíðahvörf hjá konum sem eru í aukinni hættu á að beinbrotna og þola ekki eða mega ekki nota önnur lyf gegn beinþynningu.

Meta skal einstaklingsbundna áhættu hjá konum sem ávísað er Livial. Einkum skal hafa í huga hættu á heilablóðfalli hjá konum eldir en 60 ára (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir: 1 tafla á dag.

Aldraðir: Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Við meðferð á einkennum tíðahvarfa á að nota minnsta virka skammt í eins skamman tíma og hægt er (sjá jafnframt kafla 4.4).

Ekki er nauðsynlegt að bæta prógestógeni við Livial meðferð.

Upphaf Livial meðferðar:

Þegar tíðahvörf eru eðlileg skal byrja meðferð með Livial í fyrsta lagi 12 mánuðum eftir síðustu eðlilegu blæðingar. Ef tíðahvörf eru framkölluð (með skurðaðgerð eða lyfjum) má byrja strax að nota Livial.

Skipt úr kaflaskiptri eða samfelldri, samsettri uppbótarmeðferð með hormónum:

Þegar skipt er úr kaflaskiptri hormónauppbótarmeðferð á að hefja meðferð með Livial daginn eftir að fyrri meðferð er lokið. Þegar skipt er úr samfelldri, samsettri hormónauppbótarmeðferð má hefja meðferð hvenær sem er.

Allar óreglulegar/óvæntar blæðingar frá leggöngum skal rannsaka áður en meðferð með Livial er hafin (sjá kafla 4.3).

Ef gleymist að taka töflur:

Ef skammtur gleymist á að taka hann inn strax og það uppgötvast, nema ef meira en 12 klst. eru liðnar frá áformaðri lyfjatöku. Í seinna tilvikinu á að sleppa þeim skammti sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef skammtur gleymist aukast líkur á milli- og blettablæðingum.

Skert lifrarstarfsemi:

Konur með alvarlega skerta lifrarstarfsemi mega ekki að nota Livial (sjá kafla 4.3).

4.3 Frábendingar

- Meðganga og brjóstagjöf.
- Saga um brjóstakrabbamein, staðfesting eða grunur. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hefur komið fram að Livial eykur hættu á endurkomu brjóstakrabbameins.
- Saga eða grunur um illkynja, östrógenháð æxli (t.d. krabbamein í legslímhúð).
- Blæðingar frá leggöngum af óþekktum orsökum.
- Ómeðhöndluð þykkun legslímhúðar.
- Saga um bláæðasegarek eða viðvarandi bláæðasegarek (segarek í djúpum bláæðum, lungnablóðrek).
- Þekkt segamyndunarhneigð (t.d. skortur á C-próteini, S-próteini eða andtrombíni, sjá kafla 4.4.).
- Saga um segarekssjúkdóm í slagæðum (t.d. hjartaöng, hjartadrep, heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast).
- Bráður lifrarsjúkdómur eða saga um lifrarsjúkdóm, þegar niðurstöður lifrarprófa eru ekki orðnar eðlilegar.
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Porfýría.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferð með Livial við einkennum eftir tíðahvörf á ekki að hefja nema til að draga úr einkennum sem skerða lífsgæði. Í öllum tilvikum skal meta vandlega áhættu við meðferð og ávinning að minnsta kosti árlega og ekki á að halda áfram meðferð með Livial, nema ávinningurinn sé meiri en áhættan.

Meta skal nákvæmlega hættu á heilaslagi, brjóstakrabbameini og hjá konum með leg skal meta hættu á krabbameini í legslímhúð (sjá hér að neðan og í kafla 4.8) að teknu tilliti til einstaklingsbundinna áhættuþátta og með tíðni og einkenni beggja krabbameinanna í huga, hvað varðar svörun þeirra við meðferð, sjúkdómstíðni og dánartíðni.

Takmarkaður fjöldi rannsókna hefur verið gerður á hættu sem fylgir uppbótarmeðferð með hormónum eða tiboloni við snemmkomnum tíðahvörfum. Vegna lítillar raunáhættu hjá yngri konum er hlutfallið milli áhættu/ávinnings hjá þessum konum hugsanlega hagstæðara en hjá eldri konum.

Læknisskoðun/eftirlit

Skrá þarf fullkomna sjúkra- og fjölskyldusögu áður en uppbótarhormónameðferð eða meðferð með tiboloni hefst eða þegar slík meðferð er hafin á ný. Taka skal mið af læknisskoðun (þ.m.t. kven- og brjóstaskoðun) sem og frábendingum og varúðarráðstöfunum áður en meðferð hefst. Ráðlagt er að skoða hverja konu reglulega meðan á meðferð stendur og skal tíðni skoðana og umfang þeirra vera eftir þörfum sjúklingsins. Upplýsa skal konuna um hvaða breytingar á brjóstum á að tilkynna til læknis. Rannsóknir, þar á meðal viðeigandi myndgreiningarrannsóknir, t.d. brjóstamyndataka, skal framkvæma í samræmi við gildandi vinnureglur og sníða eftir þörfum hverrar konu.

Aðstæður þar sem aðgæslu er þörf

Ef eitthvað af eftirfarandi er eða hefur verið fyrir hendi eða hefur versnað á meðgöngu eða við fyrri hormónameðferð, skal fylgjast náið með sjúklingnum.

Taka skal tillit til þess að eftirfarandi getur komið fram á ný eða versnað við Livial meðferð:

- Sléttvöðvaexli í legi (uterine fibroids) eða legslímuvilla.
- Áhættuþættir fyrir segarekssjúkdómum (sjá hér að neðan).
- Áhættuþættir fyrir östrógenháðum æxlum, t.d. arfgengu brjóstakrabbameini í nánustu fjölskyldu.
- Háþrýstingur.
- Lifrarsjúkdómar (t.d. kirtilæxli í lifur).
- Sykursýki með eða án æðasjúkdóma.
- Gallsteinakvillar.
- Mígreni eða (svæsinn) höfuðverkur.
- Rauðir úlfar.
- Saga um þykknun legslímhúðar (sjá hér að neðan).
- Flogaveiki.
- Astmi.
- Snigilgluggahersli.

Ástæður fyrir tafarlausri stöðvun meðferðar

Hætta skal meðferð ef fram kemur frábending og við eftirfarandi aðstæður:

- Gula eða skert lifrarstarfsemi
- Veruleg hækkun blóðþrýstings
- Nýtilkomið mígreni

Þykknun legslímhúðar og krabbamein

Gögn úr slembuðum samanburðarrannsóknnum eru misvísandi en áhorfsrannsóknir hafa staðfest að konur sem fá Livial eru í aukinni hættu á að greinast með krabbamein í legslímhúð (sjá einnig kafla 4.8). Rannsóknirnar sýndu fram á að hættan jókst með meðferðarlengd. Tibolon eykur legslímhúðarþykkt, mælt með ómskoðun um leggöng.

Milliblaðingar og blettablaðingar geta komið fram á fyrstu mánuðum meðferðar (sjá kafla 5.1). Ráðleggja á konum að leita læknis ef milliblaðingar eða blettablaðingar eru fyrir hendi eftir 6 mánaða meðferð, komu fram eða halda áfram eftir að meðferð hefur verið hætt. Vísa á konunni í kvenskoðun þar sem oftast eru tekin vefjasýni úr legslímhúð til þess að útiloka illkynja breytingar í legslímhúð.

Brjóstakrabbamein

Safngreining á faraldsfræðilegum rannsóknum, þ.m.t. MWS (The Million Women Study) rannsókninni sýndi fram á marktækt aukna hættu á brjóstakrabbameini eftir meðferð með 2,5 mg skammti. Þessi áhætta varð ljós eftir innan við 3 ára notkun og jókst með meðferðarlengd, sjá kafla 4.8. Eftir að meðferð er hætt, dregur úr aukinni áhættu með tímanum og tíminn þar til áhættan verður aftur sú sama og fyrir notkun kvenhormónauppbótar er háður meðferðarlengd. Þegar kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.

Engin gögn um viðvarandi áhættu eftir að notkun er hætt eru fyrirbyggjandi fyrir tibolon, en ekki er hægt að útiloka svipað mynstur.

Krabbamein í eggjastokkum

Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein.

Faraldsfræðileg gögn úr yfirgripsmikilli safngreiningu benda til örlítið aukinnar hættu fyrir konur sem fá uppbótarmeðferð með hormónum með östrógeni eingöngu eða samsetningu östrógens og prógestagens, sem kemur fram innan 5 ára notkunar og minnkar með tímanum eftir að notkun er hætt.

Nokkrar aðrar rannsóknir, þ.m.t. WHI rannsóknin (Women's Health Initiative Study), benda til þess að notkun samsettrar uppbótarmeðferðar með hormónum geti verið tengd svipaðri eða örlítið minni hættu (sjá kafla 4.8). Í MWS rannsókninni (The Million Women Study) var sýnt fram á að hlutfallsleg hættu á krabbameini í eggjastokkum við notkun tibolons var svipuð þeirri hættu sem tengist notkun annarra tegunda hormónauppbótarmeðferðar.

Bláæðasegarek

- Hormónauppbótarmeðferð með östrógeni og östrógeni ásamt prógestageni tengist 1,3 til 3-falt aukinni hlutfallslegri hættu á bláæðasegareki (VTE), t.d. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnablóðreki. Bláæðasegarek kemur oftast fyrir á fyrsta ári uppbótarmeðferðar með hormónum en síðar (sjá kafla 4.8). Faraldsfræðileg rannsókn, þar sem notast var við breskan gagnagrunn, sýndi minni hættu á segamyndun í djúpum bláæðum við notkun tibolons en við notkun hefðbundinnar hormónauppbótarmeðferðar. Þó var einungis lítil hluti kvennanna þáverandi notendur tibolons og því er ekki hægt að útiloka örlítið aukna hættu samanborið við þær konur sem ekki nota það.
- Sjúklingar með þekkt segamyndunarhneigð eru í aukinni hættu á bláæðasegareki. Hormónauppbótarmeðferð eða tibolon getur aukið þessa áhættu enn frekar. Þess vegna mega þessir sjúklingar ekki fá hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.3).
- Almenn þekktir áhættuþættir fyrir bláæðasegareki eru notkun östrógena, hár aldur, meiri háttar skurðaðgerðir, langvarandi hreyfingarleysi, offita (BMI >30 kg/m²), meðganga/tímabilið rétt eftir barnsburð, rauðir úlfar og krabbamein. Ekki liggur fyrir samdóma álit um tengsl milli æðahnúta og bláæðasegareks. Eins og á við um alla sjúklinga, sem gengist hafa undir skurðaðgerð, skal íhuga ítarlegar varúðarreglur til að koma í veg fyrir bláæðasegarek eftir skurðaðgerð. Ef búist er við langvarandi hreyfingarleysi eftir skurðaðgerð er ráðlagt að stöðva tímabundið hormónauppbótarmeðferð 4 til 6 vikum fyrir ráðgerða skurðaðgerð. Ekki skal hefja meðferð að nýju fyrir en konan hefur fulla fótaferð á ný.
- Konum sem hafa aldrei fengið bláæðasegarek en eiga fyrstu gráðu ættingja sem hefur fengið bláæðasegarek á unga aldri má bjóða skimun, eftir ítarlega ráðgjöf um takmarkanir skimunar (í skimun greinist einungis lítil hluti þeirra raskana sem valda segamyndunarhneigð). Ef röskun sem veldur segamyndunarhneigð greinist, sem ekki er sú sama og olli blóðsegareki hjá ættingjum, eða ef röskunin er alvarleg (t.d. skortur á andtrombín, S-próteini eða C-próteini eða ef um fleiri en eina röskun er að ræða) má ekki veita hormónauppbótarmeðferð.
- Hjá konum sem eru þegar á segaleysandi meðferð þarf að meta vandlega ávinning og áhættu af hormónauppbótarmeðferð eða meðferð með tiboloni.
- Ef bláæðasegarek kemur fram eftir að meðferð er hafin skal hætta notkun lyfsins. Segja skal sjúklingum að hafa tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við hugsanleg einkenni segareks (t.d. sársaukafulla bólgu í fótleggjum, skyndilega verki fyrir brjósti, andnað).

Kransæðasjúkdómar

Í slembuðum samanburðarrannsóknum hafa ekki komið fram vísbindingar um vörn gegn hjartadrepum hjá konum, hvort sem þær eru með kransæðasjúkdóm fyrir eða ekki, sem fengu samsetta meðferð með östrógeni og prógestageni eða uppbótarmeðferð með östrógeni eingöngu. Í faraldsfræðilegum rannsóknum, þar sem GPRD (gagnagrunnur) var notaður, komu ekki fram vísbindingar um vörn gegn hjartadrepum hjá konum sem fengu tibolon eftir tíðahvörf.

Heilaslag vegna blóðþurrðar

Tibolon eykur hættu á heilablóðfalli frá fyrsta ári meðferðar (sjá kafla 4.8). Hætta á heilablóðfalli er sterklega tengd aldri og þar af leiðandi aukast áhrif tibolons með hækkandi aldri.

Aðrar aðstæður

- Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.
- Livial er ekki ætlað til getnaðarvarnar.
- Meðferð með Livial veldur greinilegri skammtaháðri lækkun á HDL-kólesteróli (frá -16,7% eftir 1,25 mg skammt til -21,8% eftir 2,5 mg skammt eftir 2 ár). Einnig lækkuðu heildargildi þríglyseríða og lípópróteina. Lækkun heildargilda kólesteróls og VLDL-kólesteróls var ekki skammtaháð. Gildi LDL-kólesteróls voru óbreytt. Klínísk þýðing þessara uppgötvana er ekki enn þekkt.
- Östrógen getur valdið vökvasöfnun og því ætti að fylgjast náið með sjúklingum með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi.
- Fylgjast á náið með konum sem voru fyrir með hækkun þríglyseríðgildi í blóði, bæði við uppbótarmeðferð með östrógenum og hormónauppbótarmeðferð, þar sem tilkynnt hefur verið

um mjög sjaldgæf tilvik um mikla hækkun þríglýseríða í plasma sem leiða til brisbólgu þegar östrógen er gefið við þessar aðstæður.

- Meðferð með Livial veldur smávægilegri lækkun á skjaldvakabindandi glóbúlíni (TBG) og heildar T4 gildum. Heildargildi T3 breytast ekki. Livial lækkar gildi kynhormónabindandi glóbúlíns (SHBG), en gildi barksterabindandi glóbúlíns (CBG) og kortísóls í blóðrás eru óbreytt.
- Uppbótarmeðferð með hormónum bætir ekki vitræna starfsemi. Vísbendingar eru um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum sem hefja samfellda samsetta hormónauppbótarmeðferð eða með uppbótarmeðferð með östrógeni eingöngu, eftir 65 ára aldur.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem Livial getur aukið fíbrínsundrun í blóði, getur það aukið verkun segavarnarlyfja. Þessi áhrif hafa komið í ljós við notkun warfaríns.

Því skal gæta varúðar þegar segavarnarlyf eru gefin samtímis Livial, einkum við upphafi og lok Livial meðferðar. Aðlaga skal warfarín skammt ef nauðsyn krefur.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um lyfjafræðilegar milliverkanir við tibolon.

In vivo rannsókn sýndi að samhliða gjöf tibolons getur haft í meðallagi mikil áhrif á lyfjahlöndur cýtókróm P450 3A4 hvarfnefnisins mízazolams. Því má búast við milliverkunum við önnur efni sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4.

Lyf sem örva CYP3A4, eins og barbitúröt, karbamazepín, hydantoin og rífampisín, geta aukið umbrot tibolons og þess vegna haft áhrif á verkun tibolons.

Náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) geta fyrir tilstilli CYP3A4 örvað umbrot östrógena og prógestagena. Klínískt séð geta aukin umbrot östrógena og prógestagena leitt til minni verkunar þeirra og haft í för með sér breytingar á blæðingum frá legi.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki skal nota Livial á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Verði kona þunguð meðan á lyfjagjöf með Livial stendur á tafarlaust að hætta meðferð. Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um notkun Livial á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa leitt í ljós eiturráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu fyrir menn er óþekkt.

Brjóstgjöf

Ekki skal nota Livial meðan á brjóstgjöf stendur (sjá kafla 4.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Livial hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Í töflunni hér að neðan er greint frá aukaverkunum sem komu fram í 21 samanburðarrannsókn með lyfleysu (að meðtalinni LIFT rannsókninni) þar sem 4.079 konur fengu ráðlagðan skammt af Livial (1,25 eða 2,5 mg) og 3.476 konur fengu lyfleysu. Meðferðarlengd í þessum rannsóknum var frá 2 mánuðum upp í 4,5 ár. Taflan sýnir aukaverkanir sem komu tölfraðilega marktækt oftast fram við meðferð með Livial en lyfleysu.

Tafla 1

Flokkun eftir líffærum og tíðni	Aukaverkanir
<i>Efnaskipti og næring</i> <i>Sjaldgæfar (>1/1.000 til <1/100)</i>	Bjúgur**

Meltingarfæri <i>Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</i>	Verkir í neðri hluta kviðar
<i>Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ til $< 1/100$)</i>	Óþægindi í kvið**
Húð og undirhúð <i>Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</i>	Óeðlilegur hárvöxtur
<i>Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ til $< 1/100$)</i>	Þrymlabólur
<i>Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)</i>	Kláði**
Æxlunarfæri og brjóst <i>Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</i>	Útferð frá leggöngum, þykkun legslímu, blæðing eftir tíðahvörf, eymsli í brjóstum, kláði í kynfærum, hvítsveppasýking í leggöngum, blæðing frá leggöngum, verkir í grindarholi, forstigsbreytingar í leghálsi, útferð frá kynfærum, skapa- og leggangabólga
<i>Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ til $< 1/100$)</i>	Óþægindi í brjóstum, sveppasýking, sveppasýking í leggöngum, sársauki í geirvörtum
Rannsóknaniðurstöður <i>Algengar ($> 1/100$ til $< 1/10$)</i>	Þyngdaraukning, óeðlilegt stök úr leghálsi*

* Yfirleitt góðkynja breytingar. Frumubreytingar í leghálsi (krabbamein í leghálsi) jukust ekki við notkun Livial samanbórið við lyfleysu.

** Þessar aukaverkanir hafa komið fram eftir markaðssetningu. Tíðnin er áætluð á grundvelli viðeigandi klínískra rannsókna.

Eftir að lyfið kom á markað hafa fleiri aukaverkanir komið fram; svo sem sundl, útbrot, kláði, flösupref (seborrheic dermatosis), höfuðverkur, mígreni, sjóntruflanir (m.a. þokusýn), meltingartruflanir, þunglyndi, bjúgur, áhrif á stoðkerfi (t.d. lið- eða vöðvaverkir), og breytingar á gildum lifrarprófa.

Hætta á brjóstakrabbameini

- Greint hefur verið frá allt að tvöfalt meiri hættu á að brjóstakrabbamein greinist hjá konum á samsettri meðferð með östrógeni og prógestageni, sem varir lengur en 5 ár.
- Aukin áhætta hjá þeim sem fá meðferð með östrógeni eingöngu og tiboloni er minni en sú áhætta sem sést hefur hjá notendum sem fá meðferð með östrógen- prógestagen-samsetningu.
- Áhættustigið er háð meðferðarlengd (sjá kafla 4.4.)
- Niðurstöður stærstu faraldsfræðilegu rannsóknarinnar (MWS) eru sýndar hér fyrir neðan.

Tafla 2: MWS-rannsóknin- áætluð viðbótaráhætta fyri brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldur	Viðbótartilvik á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum, sem aldrei hafa verið á hormónauppbótarmeðferð*2	Áhættuhlutfall & 95% CI #	Viðbótartilvik á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 á hormónauppbótarmeðferð (95% CI)
Östrógen hormónauppbótarmeðferð			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Samsett meðferð með östrógeni og prógestageni			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolon			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
# Heildaráhætta. Áhættuhlutfall er ekki stöðugt en mun hækka eftir því sem meðferðin varir lengur.			

Hætta á krabbameini í legslímhúð

Um það bil 5 af hverjum 1.000 konum með leg sem ekki eru á hormónauppbótarmeðferð eða tiboloni eiga á hættu að fá krabbamein í legslímhúð.

Í slembuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu voru m.a. konur sem ekki höfðu verið rannsakaðar með tilliti til breytinga í legslímhúð við upphaf rannsóknarinnar og endurspeglar því venjulega klíníska starfshætti. Þessar konur voru í mestri hættu á að greinast með krabbamein í legslímhúð. (LIFT rannsóknin, meðalaldur 68 ár). Í rannsókninni voru engin tilfelli krabbameins í legslímhúð greind í lyfleysuhópnum (n=1.773) eftir 2,9 ár en 4 tilfelli krabbameins í legslímhúð greindust í hópnum sem fékk 1,25 mg Livial (n=1.746). Þetta samsvarar greiningu á 0,8 fleiri tilvikum af krabbameini í legslímhúð hjá hverjum 1.000 konum sem notuðu Livial í eitt ár í rannsókninni (sjá kafla 4.4).

Hætta á heilaslagi vegna blóðþurrðar

- Hlutfallsleg hættu á heilaslagi vegna blóðþurrðar er ekki háð aldri eða meðferðarlengd en þar sem áhættan fyrir meðferð er mjög háð aldri, eykst heildaráhættan á heilaslagi með aldrinum hjá konum á hormónauppbótarmeðferð eða tiboloni, sjá kafla 4.4.
- Í slembaðri samanburðarrannsókn sem stóð í 2,9 ár kom fram aukin hættu á heilaslagi sem var metin 2,2-föld hjá konum (meðalaldur 68 ár) sem fengu 1,25 mg Livial (28/2.249) samanborið við lyfleysu (13/2.257). Yfirleitt var um heilaslag vegna blóðþurrðar að ræða.
- Hætta á heilaslagi eykst verulega með aldri. Á 5 ára tímabili er áætlað 3 af hverjum 1.000 konum á aldrinum 50-59 ára fái heilaslag og 11 af hverjum 1.000 konum á aldrinum 60-69 ára.
- Hjá konum sem nota Livial í 5 ár er gert ráð fyrir að til viðbótar fái u.þ.b. 4 af hverjum 1.000 konum á aldrinum 50-59 ára heilaslag og 13 af hverjum 1.000 konum á aldrinum 60-69 ára.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá við östrógen og östrógen/prógéstagen meðferð:

Krabbamein í eggjastokkum

- Hormónauppbótarmeðferð með östrógeni eða samsett hormónauppbótarmeðferð með östrógeni og prógéstageni hefur verið tengd lítillega aukinni hættu á að krabbamein greinist í eggjastokkum (sjá kafla 4.4). Í safngreiningu úr 52 faraldsfræðilegum rannsóknum kom fram aukin hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem fá uppbótarmeðferð með hormónum í samanburði við konur sem aldrei höfðu fengið slíka meðferð (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem hafa fengið uppbótarmeðferð með hormónum í 5 ár, þýðir það að 1 viðbótartilvik greinist fyrir hverja 2.000 notendur. Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem ekki fá uppbótarmeðferð með hormónum, munu u.þ.b. 2 konur af hverjum 2.000 greinast með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili. Í MWS rannsókninni leiddi 5 ára notkun tibolons til 1 viðbótartilviks hjá hverjum 2.500 notendum (sjá kafla 4.4).
- Hormónauppbótarmeðferð tengist 1,3 til 3-faldri aukinni hlutfallslegri áhættu fyrir bláæðasegareki, þ.e.a.s. segamyndun í djúpri bláæð eða lungnablóðreki. Líkurnar á slíkum tilvikum eru mestar á fyrsta ári hormónauppbótarmeðferðar (sjá kafla 4.4.). Niðurstöður WHI rannsókna eru sýndar hér fyrir neðan:

Tafla 3: WHI rannsóknirnar - viðbótaráhætta fyri bláæðasegareki á 5 ára tímabili

Aldur (ár)	Tíðni á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall & 95% CI	Viðbótartilvik hjá hverjum 1.000, sem voru á hormónauppbótarmeðferð
Hormónauppbótarmeðferð með östrógeni til inntöku*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Samsett meðferð með östrógeni og prógéstageni til inntöku			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Rannsókn hjá konum án legs

- Hættan á kransæðasjúkdómum er lítillega aukin hjá konum, sem eru á samsettri hormónauppbótarmeðferð með östrógeni og prógéstageni, sem komnar eru yfir sextugt (sjá

- kafla 4.4). Engar vísbindingar eru um að hætta á hjartadrepum við notkun tibolons sé frábrugðin hætta við notkun annarrar hormónauppbótarmeðferðar.
- Gallblöðrusjúkdómur.
 - Kvillar í húð: Þungunarfrenur, regnbogaroðasótt, þrymlaroði, ofnæmisþurpur.
 - Hugsanleg vitglöp hjá konum sem eru eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Bráð eitúráhrif tibolons hjá dýrum eru mjög lítil. Því er ekki búist við eitúráhrifum þrátt fyrir að nokkrar töflur séu teknar inn samtímis.

Við bráða ofskömmun getur orðið vart við ógleði, uppköst og blæðingar frá leggöngum.

Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Meðferð við einkennum ef þarf.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur östrógen- tibolon, ATC flokkur: G03CX01.

Eftir inntöku umbrotnar tibolon hratt í þrjú efni sem stuðla öll að lyfjafræðilegum áhrifum Livial. Tvö þessara umbrotsefna (3- α -OH-tibolon og 3 β -OH-tibolon) hafa östrógenlík áhrif, en þriðja umbrotsefnið (Δ 4-(isomer) tibolons) hefur prógestógen- og andrógenlík áhrif.

Livial bætir upp þann skort sem verður á östrógenmyndun hjá konum eftir tíðahvörf og dregur úr einkennum tíðahvarfa. Livial vinnur gegn beinþynningu eftir tíðahvörf eða brotnám eggjastokka.

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum á Livial

- Einkenni östrógenskortis minnka
Yfirleitt dregur úr tíðahvarfaeinkennum á fyrstu vikum meðferðar.
- Áhrif á legslímhúð og blæðingamyndun
 - Tilkynnt hefur verið um ofvöxt í legslímhúð og krabbamein í legslímhúð hjá konum sem meðhöndlaðar hafa verið með Livial (sjá kafla 4.4 og 4.8).
 - Tilkynnt hefur verið um tíðateppu hjá 88% kvenna sem nota Livial eftir 12 mánaða meðferð með 2,5 mg með Livial. Tilkynnt hefur verið um milliblæðingar og/eða blettablæðingar hjá 32,6% kvenna fyrstu 3 mánuði meðferðar og hjá 11,6% kvenna eftir 11-12 mánaða notkun.
- Fyrirbyggjandi gegn beinþynningu
Östrógenskortur við tíðahvörf tengist aukinni umsetningu beina og minnkandi beinmassa. Östrógenáhrif á beinþéttni er háð skammtastærð. Fyrirbyggjandi áhrif virðast haldast eins lengi og meðferð stendur. Eftir að meðferð hefur verið hætt verður beinrýrnun með svipuðum hraða og hjá ómeðhöndluðum konum.

Í LIFT rannsókninni dró tibolon úr fjölda nýrra beinbrota á hryggjarliðum hjá konum sem fengu Livial (1,25 mg á dag) (meðalaldur 68 ár) samanborið við lyfleysu þau 3 ár sem meðferðin stóð (ITT: líkindahlutfall Livial gagnvart lyfleysu 0,57; 95% CI [0,42, 0,78]).

Eftir tveggja ára meðferð með Livial (2,5 mg) var aukning á beinþéttni (BMD, bone mineral density) á lendarsvæði $2,6 \pm 3,8\%$. Hjá 76% kvenna var beinþéttni á lendarsvæði óbreytt eða aukin meðan á meðferð stóð. Þessar niðurstöður voru staðfestar í annarri rannsókn.

Livial (2,5 mg) hafði einnig áhrif á beinþéttni beina í mjöðm. Í einni rannsókn var aukningin að 2 árum liðnum $0,7 \pm 3,9\%$ í lærleggshálsi og $1,7 \pm 3,0\%$ í mjöðm. Hjá 72,5% kvenna viðhélst eða jókst beinþéttni á lendarsvæði meðan á meðferð stóð. Í annarri rannsókn var sýnt fram á aukningu að tveimur árum liðnum sem nam $1,3 \pm 5,1\%$ í lærleggshálsi og $2,9 \pm 3,4\%$ í mjöðm. Hjá 84,7% kvenna viðhélst eða jókst beinþéttni í lendarsvæði meðan á meðferð stóð.

5.2 Lyfjahlvörf

Eftir inntöku frásogast tibolon hratt og vel. Vegna hraðra umbrota er plasmabéttni tibolons mjög lítil. Þéttni $\Delta 4$ -isomers tibolons í plasma er einnig mjög lítil. Því er ekki hægt að ákvarða nokkra lyfjahlvarfastuðla. Hámarksþéttni 3α -OH og 3β -OH umbrotsefnanna í plasma er hærri en engin uppsöfnun verður.

Tafla 4
Lyfjahlvarfabreytur eftir inntöku Livial (2,5 mg)

	tibolon		3α -OH - umbrotsefni		3β -OH - umbrotsefni		$\Delta 4$ -isomer	
	SS	ES	SS	ES	SS	ES	SS	ES
C_{max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C_{medalt}	-	-	-	1,88	-	-	-	-
T_{max} (klst.)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (klst.)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
C_{min} (ng/ml)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
AUC_{0-24} (ng/ml.klst.)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

SS = stakur skammtur; ES =endurteknir skammtar

Útskilnaður tibolons er aðallega á formi samtengdra (aðallega súlfattengdra) umbrotsefna. Hluti af gefnum skammti skilst út í þvagi, en brotthvarf er aðallega með hægðum.

Neysla fæðu hefur ekki marktæk áhrif á frásog.

Lyfjahlvörf tibolons og umbrotsefna þess eru ekki háð nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í dýrarrannsóknnum hefur tibolon neikvæð áhrif á frjósemi og hefur eiturverkanir á fósturvísu vegna hormónaeginleika sinna. Tibolon hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá músum og rottum. Tibolon hafði fósturskemmandi áhrif hjá kaninum í skömmtum sem voru svipaðir þeim sem valda fósturláti (sjá kafla 4.6). Tibolon hefur ekki eituráhrif á erfðaeefni við *in vivo* aðstæður. Þótt krabbameinsvaldandi áhrif hafi sést í vissum stofnum hjá rottum (lifraræxli) og músum (blöðruæxli), er óvíst um klínískt vægi þeirra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kartöflusterkja, magnesíumsterat, askorbýlpalmítat og laktósaeinhýdrat.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning.

Pakkningastærðir: 28 stk. og 84 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 950170 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. febrúar 1998.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. nóvember 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

2. júlí 2021.