



PRODUKTRESUMÉ

for

Livial, tabletter

0. D.SP.NR.
6603

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Livial

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Tibolon 2,5 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Hormonsubstitutionsbehandling (HRT) mod symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder mere end et år efter menopause.
- Forebyggelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder, som har en forøget risiko for knoglebrud og hvor forebyggende behandling med andre lægemidler ikke tåles eller er kontraindiceret.

For alle kvinder, der ordineres Livial, skal alle risici være individuelt vurderet og, især hos kvinder over 60 år, skal risikoen for slagtilfælde overvejes (se også pkt. 4.4 og 4.8).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Voksne: 2,5 mg 1 gang dagligt.

Ældre: Dosisjustering er ikke nødvendig til ældre.

Til behandling af postmenopausale symptomer bør den laveste, effektive dosis og det korteste tidsrum anvendes (se også pkt. 4.4).

Administration af et gestagen er ikke nødvendigt i forbindelse med behandling med Livial.

Påbegyndelse af behandling med Livial:

Kvinder i naturlig overgangsalder bør tidligst begynde behandling med Livial 12 måneder efter den sidste naturlige blødning. I tilfælde af kunstig (dvs. kirurgisk eller kemisk induceret) menopause, kan behandling med Livial påbegyndes straks.

Skift fra sekvens- eller kontinuerlig kombinations HRT:

Hvis der skiftes fra et sekvens præparat, bør behandlingen med Livial påbegyndes dagen efter afslutningen af den foregående behandling. Hvis der skiftes fra et kontinuerlig kombinationspræparat, kan behandlingen påbegyndes på et hvilket som helst tidspunkt. Uregelmæssig genital blødning uden åbenlys årsag bør undersøges inden patienten påbegynder behandling med Livial (se også pkt. 4.3).

Glemte dosis:

En glemt dosis skal indtages så snart det huskes, medmindre der er gået mere end 12 timer. I de tilfælde skal den glemte dosis ikke indtages og den næste dosis tages på det sædvanlige tidspunkt.

En glemt dosis kan øge risikoen for uregelmæssig vaginalblødning eller pletblødning.

Nedsat leverfunktion:

Livial er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet og amning.
- Kendskab til, mistanke om eller fortilfælde af brystcancer. I et placebo-kontrolleret studie har Livial øget risikoen for tilbagefald af brystcancer.
- Kendskab til eller mistanke om østrogenafhængige maligne tumorer (f.eks. endometriecancer).
- Udiagnosticeret genital blødning.
- Ubehandlet endometriehyperplasi.
- Tidligere eller aktiv venøs trombose (dyb venøs trombose, lungeemboli).
- Kendt trombofili (f.eks. protein-C-, protein-S- eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4).
- Arteriel tromboembolisk lidelse i anamnesen (f.eks. angina pectoris, myokardieinfarkt, slagtilfælde eller TCI).
- Akut eller tidligere leversygdom, hvor leverfunktionsværdierne endnu ikke er normaliserede.
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Porfyri.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Til behandling af postmenopausale symptomer bør Livial kun initieres for at lindre symptomer, som påvirker livskvaliteten negativt. I alle tilfælde bør der foretages en nøje vurdering af fordele og risici mindst en gang om året, og Livial bør kun fortsættes, så længe fordelene opvejer risikoen.

Risikoen for slagtilfælde, brystkræft og hos kvinder med en intakt uterus endometriecancer (se nedenfor samt pkt. 4.8) bør nøje vurderes i henhold til kvindens individuelle risikofaktorer og sammenholdes med begge cancertypers frekvens, karakteristika, behandlingsmuligheder, morbiditet og mortalitet.

Antallet af undersøgelser vedrørende risici ved behandling af præmatur menopause med HRT eller tibolon er begrænset. På grund af den lave absolutte risiko for yngre kvinder vil risk/benefit-forholdet hos disse kvinder formentlig være mere gunstigt end hos ældre kvinder.

Lægeundersøgelse/undersøgelser

Før behandling med HRT eller tibolon startes eller genoptages bør der optages en komplet anamnese og indhentes oplysninger om familiær disposition. Lægeundersøgelse (inklusive gynækologisk undersøgelse og brystundersøgelse) sammenholdes med kontraindikationer og advarsler for brug. Under behandlingen anbefales periodiske tjek, hvor hyppighed og art er tilpasset den enkelte kvinde. Kvinder bør lære, hvilken slags forandringer i brystet, som bør føre til henvendelse til læge. Undersøgelser inklusive relevante billeddiagnostiske værktøjer, f.eks. mammografi, bør foretages i henhold til gældende praksis, tilpasset behovet herfor hos den enkelte kvinde.

Forhold som kræver overvågning

Hvis nogen af nedenstående tilstande er til stede, tidligere har været til stede og/eller er forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling, skal patienten nøje kontrolleres.

Der skal tages hensyn til, at disse forhold kan opstå igen eller forværres under behandling med Livial, især:

- Leiomyomer (uterinfibromer) eller endometriose.
- Risikofaktorer for tromboemboliske lidelser (se nedenfor).
- Risiko for østrogenafhængige tumorer, f.eks. arvelig brystcancer i nærmeste familie.
- Hypertension.
- Leversygdomme (f.eks. leveradenom).
- Diabetes mellitus med eller uden vaskulære komplikationer.
- Galdestenslidelser.
- Migræne eller (kraftig) hovedpine.
- Systemisk lupus erythematosus.
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor).
- Epilepsi.
- Astma.
- Otoklerose.

Årsager til øjeblikkeligt ophør med behandlingen

Behandling skal stoppes hvis en kontraindikation opdages og ved følgende situationer:

- Gulsot eller nedsat leverfunktionen.
- Væsentlig blodtryksstigning.
- Nyopstået migræne.

Endometriehyperplasi og karcinom

De tilgængelige data fra randomiserede kontrollerede kliniske forsøg er modstridende, men observationsstudier har konsistent vist, at kvinder der får Livial, har en øget risiko for at få diagnosticeret endometriecancer (se også pkt. 4.8). I disse studier øgedes risikoen med behandlingstiden. Tibolon øger endometrietykkelsen målt med transvaginal ultralyd.

Gennembrudsblødning og pletblødning kan opstå i de første måneder af behandlingen (se pkt. 5.1). Kvinden bør opfordres til at søge læge hvis gennembrudsblødning eller pletblødning stadig vedbliver efter seks måneders behandling, hvis plet- eller gennembrudsblødning opstår

efter seks måneders behandling eller fortsætter efter behandlingen er ophørt. Kvinden bør få foretaget en gynækologisk undersøgelse som oftest vil inkludere endometriebiopsi med henblik på at udelukke maligne tilstande.

Brystcancer

I en metaanalyse af epidemiologiske studier, herunder studiet ”Million Women Study” (MWS), fandtes en signifikant øgning af risikoen for brystcancer ved anvendelse af en dosis på 2,5 mg. Risikoen var påviselig efter 3 års brug og steg med behandlingsvarigheden, se pkt. 4.8. Efter behandlingsophør vil den øgede risiko falde over tid, og den tid, der skal gå, før risikoen er tilbage til *baseline*, afhænger af varigheden af tidligere brug af HRT. Hvis HRT blev taget i mere end 5 år, kan risikoen være ved i 10 år eller derover.

Der foreligger ingen data for tibolon i forhold til, hvor lang tid risikoen består efter behandlingsophør, men et lignende mønster kan ikke udelukkes.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer langt sjældnere end brystcancer.

Epidemiologisk evidens fra en omfattende meta-analyse tyder på, at risikoen er let forhøjet hos kvinder, der tager HRT med østrogen alene eller med kombineret østrogen og gestagen. Den let forhøjede risiko ses inden for 5 års behandling og aftager gradvist efter seponering.

Visse andre studier, herunder Women’s Health Initiative-studiet (WHI-studiet), tyder på, at brug af kombinerede HRT-præparater kan være forbundet med en lignende eller lidt mindre risiko (se pkt. 4.8). Million Women-studiet viste, at den relative risiko for ovariecancer ved brug af tibolon svarede til den risiko, der er forbundet med brug af andre typer HRT.

Venøs tromboemboli

- Østrogen og østrogen-gestagen HRT er forbundet med en 1,3-3 gange højere risiko for at udvikle venøs tromboemboli (VTE) f.eks. dyb venøs trombose eller lungeemboli. VTE indtræffer oftere i de første år af HRT end senere (se pkt. 4.8). I et epidemiologisk studie med en UK database, var risikoen for VTE i forbindelse med tibolon lavere end risikoen ved konventionelle HRT. Dog var det kun en lille andel af kvinderne, der var igangværende brugere af tibolon og en lille øget risiko i forhold til ikke-brugere, kan derfor ikke udelukkes.
- Patienter med kendt trombofili, har en øget risiko for VTE. HRT eller tibolon kan øge denne risiko yderligere. HRT er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).
- Almindeligt anerkendte risikofaktorer for VTE omfatter brug af østrogener, højere alder, større operation, langvarig immobilisering, overvægt (BMI >30 kg/m²), graviditet/postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer. Der er ingen konsensus omkring sammenhængen mellem åreknuder og VTE. Som for alle postoperative patienter skal profylaktiske forholdsregler overvejes for at undgå VTE efter operation. Det anbefales midlertidigt at stoppe HRT-behandling 4 til 6 uger før elektiv operation, hvis længerevarende immobilisering forventes efter operation. Behandlingen bør ikke genoptages, før kvinden igen er fuldstændig mobiliseret.
- Hos kvinder uden tidligere tilfælde af VTE, men som har førstegradsslægtninge med trombose i en ung alder i anamnesen, kan der tilbydes screening efter omhyggelig rådgivning vedrørende screeningens begrænsninger (kun en del af de trombofile

defekter identificeres ved screening). Hvis en trombofil defekt identificeres, og den adskiller sig fra trombose hos slægtninge, eller hvis defekten er alvorlig (f.eks. antitrombin-, protein-S- eller protein-C-mangel eller en kombination af defekter), er HRT kontraindiceret.

- Hos kvinder, som allerede er i antikoagulations-behandling, kræver HRT eller tibolon behandling omhyggelig overvejelse af fordele kontra ulemper.
- Hvis VTE opstår efter behandlingen er påbegyndt, skal behandlingen stoppes. Patienterne skal opfordres til straks at kontakte deres læge, hvis de bliver opmærksomme på eventuelle tromboemboliske symptomer (f.eks. smertefuld hævelse af et ben, pludselig smerte i brystet, åndenød).

Lidelser i koronararterierne (CAD)

Der er i randomiserede, kontrollerede forsøg ikke påvist beskyttelse mod myokardieinfarkt hos kvinder med eller uden eksisterende CAD, som fik en kombinationsbehandling med østrogen og gestagen eller HRT med østrogen alene. I et epidemiologisk studie med brug af GPRD (database) blev der ikke fundet bevis for beskyttelse mod myokardieinfarkt hos postmenopausale kvinder, der fik tibolon.

Iskæmisk slagtilfælde

Tibolon øger risikoen for iskæmisk slagtilfælde fra behandlingens første år (se pkt. 4.8). Risikoen for slagtilfælde er stærkt aldersafhængig, og dermed er påvirkningen med tibolon stigende med alderen.

Andre forhold

- Patienter med sjældne arvelige former for lactose-intolerance, Lapp lactase mangel eller glucose-galactose malabsorption bør ikke anvende Livial.
- Livial er ikke beregnet til svangerskabsforebyggelse.
- Behandling med Livial giver en markant dosisafhængig sænkning af HDL-cholesterol (fra -16,7 % med en dosis på 1,25 mg til -21,8 % for en dosis på 2,5 mg efter to år). Total triglycerider og lipoprotein(a) niveauerne reduceres også. Sænkningen af total cholesterol og VLDL-C niveauerne var ikke dosisafhængige. Niveaut af LDL-C var uændret. Den kliniske betydning af disse påvirkninger er endnu ikke kendt.
- Østrogener kan være årsag til væskeretention, og patienter med hjerte- og nyresygdomme skal derfor omhyggeligt overvåges.
- Kvinder med familiær hypertriglyceridæmi bør følges omhyggeligt under østrogen substitution eller behandling med HRT, da der er set sjældne tilfælde af massiv forhøjelse af plasma triglycerider, som har ført til pankreatitis i forbindelse med østrogenbehandling.
- Behandling med Livial medfører en meget beskeden sænkning af thyroxin-bindende globulin (TBG) og total T4. Niveaut af T3 er uændret. Livial sænker niveaut af sexhormon-bindende globulin (SHBG), mens niveaut af kortikosteroid bindende globulin (CBG) og cirkulerende kortisol er uændret.
- Brugen af HRT forbedrer ikke den kognitive funktion. Der er evidens for en øget risiko for mulig demens hos kvinder, som efter 65 års alderen påbegyndte behandling med kontinuerlig kombineret HRT eller HRT med østrogen alene.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da Livial kan øge den fibrinolytiske aktivitet i blodet, kan effekten af antikoagulantia blive forstærket. Denne effekt er set for warfarin. Derfor bør samtidig behandling med Livial og

antikoagulantia overvåges nøje, især ved opstart eller afslutning af Livial behandling. Dosis af warfarin bør om nødvendigt tilpasses.

Der er begrænset information tilgængelig om farmakokinetiske interaktioner med tibolon. Et in vivo studie har vist at samtidig behandling med tibolon i moderat grad påvirker farmakokinetikken af cytochrom P450 3A4 substrat midazolam. På dette grundlag kan lægemiddelinteraktioner med andre CYP3A4 substrater muligvis forventes.

Lægemidler, som inducerer CYP3A4, såsom barbiturater, carbamazepin, hydantoin og rifampicin, kan øge metabolismen af tibolon og kan derfor påvirke den terapeutiske virkning af tibolon.

Naturlægemidler, som indeholder prikbladet perikum (*Hypericum Perforatum*), kan via CYP3A4 inducere metabolismen af østrogener og gestagener. Klinisk set kan en øget metabolisme af østrogener og gestagener resultere i en nedsat virkning af disse og medføre ændringer i den uterine blødningsprofil hos kvinden.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Livial er kontraindiceret til gravide (se pkt. 4.3). Hvis graviditet opstår under behandling med Livial, skal behandlingen straks stoppes. Der er ingen kliniske data tilgængelige vedrørende anvendelse af Livial til gravide. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksikologiske effekter (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Amning

Livial er kontraindiceret i ammeperioden (se pkt. 4.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Livial påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Nedenstående tabel beskriver bivirkninger registreret i 21 placebokontrollerede undersøgelser (inklusiv LIFT forsøget), med 4079 kvinder behandlet med terapeutiske doser (1,25 eller 2,5 mg) af Livial og 3.476 kvinder der fik placebo. Behandlingslængden i disse studier varierede fra 2 måneder til 4,5 år. Tabellen viser de bivirkninger der forekom statistisk signifikant hyppigere ved behandling med Livial end med placebo.

Tabel 1

Organklasse og hyppighed	Bivirkninger
Metabolisme og ernæring Ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100)	Ødem**
Mave-tarm-kanalen Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100)	Smerter i den nedre del af maven. Maveubehag**
Hud og subkutane væv Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100) Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)	Unormal hårvækst. Acne Pruritus**
Det reproduktive system og mammae Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100)	Vaginal udflåd, endometrie fortykkelse, postmenopausal blødning, brystømhed, genital pruritus, vaginal candidiasis, vaginal blødning, smerter i bækkenet, cervikal dysplasi, genitalt udflåd, vulvovaginitis. Ubehag i brysterne, svampeinfektion, vaginal mycosis, smerter i brystvorterne.
Undersøgelser Almindelig (>1/100 til <1/10)	Vægtøgning, unormal cervixcytologi (smear)*

* Størstedelen bestod af godartede ændringer. Forekomsten af patologiske fund (cervikalt carcinom) blev ikke øget ved brug af Livial sammenlignet med placebo.

** Disse bivirkninger er identificeret efter markedsføring. Hyppigheden er estimeret på baggrund af relevante kliniske studier.

Efter markedsføring er andre bivirkninger observeret: svimmelhed, udslæt, kløe, seborroisk hudsygdom, hovedpine, migræne, synsforstyrrelser (inklusive sløret syn), gastrointestinal irritation, depression, ødem, påvirkning af muskel-knogle systemet (f.eks. artralgi eller myalgi) og ændringer i leverfunktionsparametre.

Risiko for brystcancer

- Der er rapporteret om en op til dobbelt så stor risiko for at få stillet diagnosen brystcancer hos kvinder, der tager en kombinationsbehandling med østrogen og gestagen i mere end 5 år.
- Den øgede risiko hos kvinder, som får behandling med østrogen alene og tibolon, er lavere, end den risiko, der er påvist hos kvinder, som tager kombinationer af østrogen og gestagen.

- Risikoniveauet afhænger af varigheden af brugen (se pkt. 4.4).
- Resultaterne fra det største epidemiologiske studie (MWS) er angivet nedenfor.

Tabel 2: MWS-studiet – estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 5 års brug

Alder (år)	Yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der aldrig har brugt HRT, over en 5 års periode*2	Risiko ratio & 95 % CI #	Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT brugere, over en 5 års periode (95 % CI)
Østrogen HRT			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombineret østrogen-gestagen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolon			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
# Overordnet risiko ratio. Risiko ratioen er ikke konstant men vil stige med længere varighed af brugen.			

Risiko for endometrie-cancer

Risikoen for endometrie-cancer er omkring 5 ud af 1.000 kvinder med en livmoder, som ikke bruger HRT eller tibolon.

Det randomiserede placebokontrollerede studie der inkluderede kvinder som ikke fik taget endometriebiopsi ved forsøgsstart, og som derfor reflekterer almindelig klinisk praksis påviste den største risiko for endometrie-cancer (LIFT forsøget, gennemsnitsalder 68 år). I dette studie fandtes ingen tilfælde af endometrie-cancer i placebo-gruppen (n=1.773) efter 2,9 år, mens der var 4 tilfælde i gruppen der fik 1,25 mg Livial (n=1.746). Det svarer til at der diagnosticeredes 0,8 ekstra tilfælde af endometrie-cancer for hver 1.000 kvinder der anvendte Livial i ét år i dette studie (se pkt. 4.4).

Risiko for iskæmisk slagtilfælde

- Den relative risiko for iskæmisk slagtilfælde afhænger ikke af alder eller behandlingsvarighed, men eftersom baseline risikoen i høj grad afhænger af alder, øges den samlede risiko med alderen for slagtilfælde hos kvinder, som bruger HRT eller tibolon, se pkt. 4.4.
- Et 2,9 år randomiseret, kontrolleret studie har estimeret en øgning i risikoen for slagtilfælde med 2,2 gange hos kvinder (gennemsnitlig alder 68 år), der anvender 1,25 mg Livial (28/2.249) sammenlignet med placebo (13/2.257). Størstedelen af slagtilfældene var iskæmiske.
- Risikoen for slagtilfælde stiger markant med alderen. Incidensen over en femårig periode er estimeret til at være 3 pr. 1.000 kvinder i alderen 50-59 år og 11 pr.1.000 kvinder i alderen 60-69 år.
- For kvinder, der anvender Livial i fem år, vil antallet af yderligere tilfælde forventes at være omkring 4 pr. 1000 kvinder i alderen 50-59 år og 13 pr. 1.000 kvinder i alderen 60-69 år.

Der er rapporteret om andre bivirkninger ved østrogen- og østrogen-gestagen-behandling:

- HRT-behandling med østrogen alene eller med kombineret østrogen og gestagen har været associeret med en let forhøjet risiko for at få ovarie-cancer (se pkt. 4.4). En meta-analyse fra 52 epidemiologiske studier viste en forhøjet risiko for ovarie-cancer

hos kvinder, der er i hormonsubstitutionsbehandling, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43, 95 %-KI 1,31-1,56). For kvinder i alderen 50-54 år, som har taget HRT i 5 år, svarer det til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 2.000 brugere. Blandt kvinder i alderen 50-54 år, som ikke tager HRT, diagnosticeres ovariecancer hos ca. 2 ud af 2.000 kvinder i løbet af en periode på 5 år. I Million Women-studiet resulterede 5 års tibolon-behandling med HRT i 1 yderligere tilfælde pr. 2.500 brugere (se pkt. 4.4).

- HRT forbindes med en 1,3-3 gange øget relativ risiko for udvikling af venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er størst i det første behandlingsår med HRT (se pkt. 4.4). Resultaterne fra WHI-studierne er anført nedenfor:

Tabel 3: WHI-studier – yderligere risiko for VTE over en 5-årig periode

Alder (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placebogrupperne over en 5-årig periode	Risiko ratio og 95 % CI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der bruger HRT
Oral østrogen HRT*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Oral kombineret østrogen-gestagen			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Studie af kvinder uden uterus

- Risikoen for lidelser i koronararterierne er let øget hos brugere af kombineret østrogen-gestagen HRT, i alderen over 60 år (se pkt. 4.4). Der er ikke bevis for, at risikoen for myokardieinfarkt med tibolon er anderledes end med andre HRT.
- Galdeblæresygdom.
- Dermatologiske lidelser: Lentigo senilis, erythema multiforme, erythema nodosum, allergisk purpura
- Mulig demens hos kvinder over 65 år (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Den akutte toksicitet af tibolon hos dyr er meget lav. Derfor forventes det ikke at toksiske symptomer vil forekomme, selv ved indtag af mange tabletter samtidigt.

I tilfælde af akut overdosering kan kvalme, opkastning og vaginal blødning hos kvinder forekomme.

Der kendes ingen specifik antidot. Symptomatisk behandling bør initieres hvis nødvendigt.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

G03 CX 01 – Andre østrogener

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Efter oral indtagelse metaboliseres tibolon hurtigt til 3 stoffer, som alle medvirker til Livials farmakologiske virkninger. To af disse metabolitter (3 α -OH-tibolon og 3 β -OH-tibolon) har østrogenlignende aktivitet, en tredje metabolit (Δ 4-isomer af tibolon) har overvejende gestagen- og androgenlignende aktivitet.

Livial kompenserer for den nedsatte østrogenproduktion hos postmenopausale kvinder og afhjælper menopausale symptomer. Livial modvirker afkalkning af knogler efter menopause eller ovariektomi.

Information fra kliniske studier på Livial

- Afhjælpning af østrogen-mangel symptomer
Afhjælpning af menopausale symptomer forekommer i reglen i løbet af de første uger af behandlingen.
- Effekt på endometriet og blødningsmønsteret
 - Der er rapporteret tilfælde af endometriehyperplasi og endometriecancer hos kvinder behandlet med Livial (se pkt. 4.4 og 4.8).
 - Hos 88 % af kvinder, der anvender 2,5 mg Livial er der rapporteret amenorré efter 12 måneders behandling. Der er rapporteret blødning og/eller pletblødning efter 3 måneders behandling hos 32,6 % af kvinderne, og hos 11,6 % af kvinder efter 11-12 måneders behandling.
- Forebyggelse af osteoporose
Østrogenmangel i menopausen er forbundet med en øget knogleturnover og reduktion af knoglemassen. Østrogeneffekten på knoglemineraltætheden er dosisafhængig. Forebyggelsen synes at være effektiv, så længe behandlingen fortsættes. Efter behandlingsophør vil knoglemassen reduceres med samme hastighed som hos ubehandlede kvinder.

I LIFT forsøget blev der observeret en reduktion i antallet af nye vertebrale frakturer i gruppen (gennemsnitsalder 68 år) behandlet med Livial (1,25 mg daglig) i forhold til placebogruppen i løbet af en 3-årig behandlingsperiode (ITT: Livial overfor placebo odds ratio 0,57; 95% konfidensinterval [0,42; 0,78]).

Efter 2 års behandling med Livial (2,5 mg) er der i studier vist en øgning af knoglemineraltætheden i columna lumbalis på $2,6 \pm 3,8\%$. Andelen af kvinder som havde bibeholdt eller øget BMD i columna lumbalis under behandling var 76 %. Et andet studie har bekræftet disse resultater.

Livial (2,5 mg) har i studier også vist effekt på knoglemineraltætheden i hoften. I ét studie sås en øgning efter 2 års behandling på $0,7 \pm 3,9$ % i lårbenshalsen og $1,7 \pm 3,0$ % i hoften samlet set. Andelen af kvinder hvor knoglemineraltætheden i hofteregionen bevaredes eller øgedes udgjorde 72,5 %. I et andet studie sås en øgning efter 2 års behandling på $1,3 \pm 5,1$ % i lårbenshalsen og $2,9 \pm 3,4$ % i hoften samlet set. Andelen af kvinder hvor knoglemineraltætheden i hofteregionen bevaredes eller øgedes udgjorde 84,7 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral indtagelse sker der en hurtig og omfattende absorption af Livial. På grund af den hurtige metabolisering er tibolons plasmaniveauer meget lave. Plasmaniveauet af Δ 4-isomeren af tibolon er ligeledes meget lav. Derfor er der nogle af de farmakokinetiske parametre, der ikke kan fastsættes. Peak plasma niveauerne af 3α -OH og af 3β -OH metabolitterne er højere, men akkumulering forekommer ikke.

Tabel 4

Farmakokinetiske parameter efter oral administration af Livial (2,5 mg)

	tibolon		3 α -OH me- tabolit		3 β -OH me- tabolit		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 _{gennemsnit}	--	--	--	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.timer)	--	--	53,23	44,73	16,23	9,20	--	--

SD = enkelt dosis; MD = gentagne doser

Udskillelse af tibolon sker hovedsageligt i form af konjugerede (oftest sulfaterede) metabolitter. En mindre del udskilles via urinen, men hovedparten udskilles via afføringen.

Indtagelse af føde har ingen signifikant effekt på absorptionen.

De farmakokinetiske parametre for tibolon og dets metabolitter er ikke afhængige af nyrefunktionen.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I dyreforsøg har tibolon vist anti-fertil og embryotoksisk aktivitet i kraft af stoffets hormonelle egenskaber. Tibolon var ikke teratogent i mus og rotter. Tibolon viste teratogent potentiale i kaniner ved abortfremkaldende doser (se pkt. 4.6.) Tibolon er ikke genotoksisk under *in vivo* betingelser. Der er set teratogen effekt i visse rottestammer (levertumorer) samt musestammer (blæretumorer). Den kliniske relevans af disse fund er uafklaret.

- 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
- 6.1 Hjælpemidler**
Kartoffelstivelse; magnesiumstearat; ascorbylpalmitat; lactose.
- 6.2 Uforlideligheder**
Ikke relevant.
- 6.3 Opbevaringstid**
2 år.
- 6.4 Særlige opbevaringsforhold**
Ingen.
- 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**
Blister.
- 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**
Ingen særlige forholdsregler.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holland
- Repræsentant**
Organon Denmark ApS
Bredgade 6
1260 København K
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
12136
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
29. december 1987
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
30. september 2021