

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Livial, 2,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg tibolooni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Tablett on valge, ümmargune, sileda pinnaga, ümarate servadega, läbimõõduga 6 mm, mille esiküljele on kirjutatud MK ja selle alla 2 ning teisele poole Organon*.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi rohkem kui 1 aasta pärast menopausi.
- Postmenopausaalse osteoporoosi profülaktikaks naistel, kellel on kõrge risk luumurdude tekkeks ja kes ei talu või kellele on vastunäidustatud ravi teiste ravimitega, mille näidustuseks on kinnitatud osteoporoosi profülaktika.

Kõikidel juhtudel peab otsus Liviali kasutamise kohta põhinema iga üksiku patsiendi riski hinnangul. See kehtib eriti üle 60 aasta vanuste patsientide kohta, sest peab arvesse võtma ka insuldi tekkevõimalust (vt lõike 4.4 ja 4.8).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustatakse üks tablett päevas. Annuse kohandamine eakatele pole vajalik. Tablett tuleb alla neelata vähesse vee või mõne muu joogiga, eelistatult iga päev ühel ja samal ajal.

Postmenopausaalsete sümptomite ravi alustamiseks ja jätkamiseks tuleks kasutada madalaimat toimivat annust lühima võimaliku aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

Liviali ravile ei tohiks lisada eraldi gestageeni.

Ravi alustamine

Naised, kellel tekib loomulik menopaus, peavad ravi Livialiga alustama vähemalt 12 kuud pärast viimast loomulikku menstruaalveritsust. Kunstliku menopausi puhul võib ravi Livialiga alustada koheselt.

Iga ebaregulaarne/mitteplaneeritud vaginaalne veritsus vajab enne ravi alustamist Livialiga uuringuid pahaloomulisuse välistamiseks sõltumata sellest, kas hormoonasendusravi kasutatakse või mitte (vt lõiku 4.3).

Üleminek HAR mitme- või ühefaasiliselt kombineeritud preparaadilt

Mitmefaasiliselt HAR preparaadilt üleviimisel tuleb ravi Livialiga alustada eelmise raviskeemi lõpetamisele järgneval päeval. Üleminekul pidevalt kombineeritud hormoonasendusravilt võib Livial-ravi alustada igal hetkel.

Vahelejäänud annus

Vahelejäänud annus tuleb võtta nii varakult, nagu see meelde tuleb, kui plaanitud annustamise kellaajast ei ole möödunud rohkem kui 12 tundi. Kui möödunud on aga rohkem aega, tuleb vahelejäänud annus ära jätta ning võtta järgmine plaanitud kellaajal. Annuse vahelejätmine võib suurendada vaheveritsuse ja määrimise tõenäosust.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes
- Rasedus ja imetamine
- Olemasolev, kahtlustatav või anamneesis rinnanäärmevähk – Livial suurendas platseebokontrollitud kliinilises uuringus rinnanäärmevähi retsidiivi riski
- Olemasolev või kahtlustatav östrogeensõltuv pahaloomuline tuumor (nt endomeetriumi vähk)
- Diagnoosimata tupeveritsus
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia
- Varasem või käesolev venoosne trombemboolia (süvaveenide tromboos, kopsuemboolia)
- Teadaolevad trombofiiliad (nt proteiin C, proteiin S või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4)
- Arteriaalne trombemboolia anamneesis (nt südame isheemiatõbi, müokardiinfarkt, ajuinfarkt, transitoorne isheemiline atakk)
- Äge maksahaigus või maksahaigus anamneesis, kuni maksafunktsiooni väärtused ei ole normaliseerunud
- Porfüüria

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Postmenopausaalsete sümptomite raviks tohib Liviali ordineerida ainult selliste sümptomite korral, mis halvendavad elukvaliteeti. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt hinnata võimaliku ohu ja loodetava kasu vahekorda ning Livialiga tohib jätkata ainult juhul, kui kasu ületab ohu.

Ajuinfarkti, rinnanäärmevähi ja intaktse emakaga naistel endomeetriumi vähi riske (vt allpool ja lõik 4.8) tuleks iga naise jaoks eraldi hoolikalt hinnata, arvestades individuaalseid riskifaktoreid, mõlema vähi ja ajuinfarkti sagedust ja omadusi, vastust ravile, suremust.

Tõendeid HAR või tibolooniga seotud riskide kohta enneaegse menopausi ravis on vähe. Kuna absoluutne risk on noorematel naistel madal, siis kasu ja riski tasakaal nende naiste puhul võib olla soodsam kui vanematel naistel.

Meditsiiniline vaatlus/jälgimine

- Enne HAR või tibolooni alustamist või jätkamist tuleb koguda põhjalik isiklik ja perekonnaanamnees. Lähtuvalt sellest ning vastunäidustustest ja kasutamishoiatustest tuleb teostada füüsiline (sh vaagnasiseste organite ja rinnanäärme) läbivaatus. Ravi ajal soovitatakse läbi viia perioodilisi kontrolluuringuid, mille sagedus ja olemus kohandatakse individuaalselt igale naisele. Naistele tuleb selgitada, missugustest rinnanäärme muutustest nad peavad arsti või meditsiiniõde teavitama (vt “Rinnanäärme vähk”). Uuringud, sh vastavate kuvamisvahenditega, nt mammograafia, tuleb läbi viia vastavalt kaasajal kehtivatele sõeluuringu tavadele, mis on kohandatud individuaalse patsiendi kliinilistele vajadustele.

Jälgimist vajavad seisundid

- Patsienti tuleb hoolikalt jälgida, kui tal esinevad, on varem esinenud ja/või on raskenenud raseduse või eelneva hormoonravi ajal järgmised seisundid. Tuleb arvestada, et eriti need seisundid võivad Livial-ravi ajal taastuda või süveneda:
 - leiomüoom (emaka fibroom) või endometrioos
 - tromboolsete haiguste riskifaktorid (vt allpool)
 - östrogeensõltuvate tuumorite riskifaktorid – nt 1. astme pärilikkus rinnanäärmevähi suhtes
 - arteriaalne hüpertensioon
 - maksahaigused (nt maksa adenoom)
 - suhkurtõbi vaskulaarsete tüsistustega või ilma
 - sapikivitõbi
 - migreen või (tugevad) peavalud
 - süsteemne erütematoosne luupus
 - anamneesis endomeetriumi hüperplaasia (vt allpool)
 - epilepsia
 - bronhiaalastma
 - otoskleroos

Põhjused ravi koheseks lõpetamiseks:

Ravi tuleb lõpetada juhul, kui ilmneb vastunäidustus, ning järgmistes olukordades:

- ikterus või maksafunktsiooni halvenemine
- vererõhu märkimisväärne tõus
- migrenoidsete peavalude taastumine

Endomeetriumi suurenemine ja -kartsinoom

- Randomiseeritud kontrollitud uuringutest saadud andmed on vasturääkivad, kuid vaatlusuringute andmed on korduvalt näidanud, et endomeetriumi vähi tekkerisk on suurenenud naistel, kellele tavapraktikas on määratud Liviali (vt ka lõiku 4.8). Nendes uuringutes oli riski suurendamine seotud kasutusperioodi pikkusega. Tiboloon suurendab transvaginaalse ultraheli abil mõõdetud endomeetriumi paksust.
- Ravi esimestel kuudel võib esineda vaheveritsusi ja “määrimisi” (vt lõik 5.1). Naised peaksid teatama vaheveritsusest või “määrimisest”, mis püsib ka siis, kui ravi on juba 6 kuud kestnud, kui vaheveritsus või „määrimine“ algab pärast seda või kestab edasi pärast ravi lõpetamist. Naine tuleks suunata günekoloogilisse kontrolli, mis tõenäoliselt sisaldab ka endomeetriumi biopsiat, välistamaks pahaloomulist protsessi.

Rinnanäärmevähk

- Tibolooni kasutamisega seotud rinnavähi suurenenud tekkerisk ei ole lõplikult tõestatud. Uuringu MWS (inglise keelne *The Million Women Study*, miljoni naise uuring) andmetel on oluline rinnavähi riski suurendamine seotud 2,5 mg tibolooni kasutamisega. Risk muutus ilmseks pärast mõne aastast kasutamist, suurenes pikaajalisel kasutamisel ja vähenes uuesti algse tasemeni mõne (enamasti viie) aasta jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõiku 4.8). Neid tulemusi ei kinnitanud uuring, milles kasutati üldarstide uuringutulemuste andmebaasi (*General Practice Research Database*, GPRD).

Munasarjavähk

- Munasarjavähki esineb palju harvemini kui rinnavähi. Pikaajalist (vähemalt 5...10 aastat) ainult östrogeeni sisaldavate HAR preparaatide kasutamist on seostatud munasarjavähi nodule suurenenud tekkeriskiga (vt lõik 4.8). Mõned uuringud, sh uuring Naiste Tervise Algatus (*Women's Health Initiative*, WHI), viitavad, et kombineeritud HAR pikaajalisel kasutamisel võib olla võrreldav sarnane või nodule väiksem risk (vt lõik 4.8). Miljoni Naise Uuringus näidati, et munasarjavähi suhteline risk tibolooni kasutamisel oli sarnane riskiga, mida seostatakse teistsugust tüüpi HARde kasutamisega.

Venoosne trombemboolia

- HARga, kus kasutatakse östrogeene või östrogeeni-gestageeni kombinatsiooni, kaasneb venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboosi või kopsuemboolia, 1,3...3-kordne tekke risk võrreldes mittekasutamisega. Sellise juhtumi esinemine on kõige tõenäolisem HAR esimesel aastal (vt lõik 4.8). Ühendkuningriikide andmebaasi kasutanud epidemioloogilises uuringus oli tibolooniga seotud VTE tekkerisk väiksem kui tavalise HARga, kuid ainult väike osa naistest olid praegused tibolooni kasutajad ning ei saa välistada väikest riski suurenemist võrreldes mittekasutamisega.
- Patsientidel, kel on teada trombofiilsed seisundid, esineb kõrgem VTE risk ning HAR või tiboloon võivad seda riski suurendada. Seetõttu on HAR neil patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- VTE üldtunnustatud riskifaktoriteks on östrogeenide kasutamine, vanem iga, suurem operatsioon, pikaajaline liikumisvõimetus, ülekaal (kehamassiindeks $>30 \text{ kg/m}^2$), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne punane söötraig ja vähk. Varikoosete veenide osatähtsuse kohta VTE arengus selge üksmeel puudub. Nagu kõigi postoperatiivsete patsientidega, tuleb mõelda operatsioonijärgse VTE profülaktika meetmetele. Kui plaanilisele operatsioonile järgneb pikaajaline liikumisvõimetus, siis soovitatakse HAR või tibolooni ajutist katkestamist neli kuni kuus nädalat varem. Ravi ei tohi uuesti alustada enne, kui liikuvus on täielikult taastunud.
- Naistele, kellel ei ole varem esinenud VTE-d, kuid 1. astme sugulase anamneesis on tromboos noores eas, võib pakkuda sõeluuringut pärast selle piirangute selgitamist (ainult osa trombofiiliatest on sõeluuringutega kindlaks tehtavad). Kui tehakse kindlaks trombofiilia, mis erineb tromboosiga pereliikmete omast või mis on olemuselt "raske" (nt antitrombiini, proteiin S või proteiin C puudulikkused või nende kombinatsioonid), siis HAR või tiboloon on vastunäidustatud.
- Verehüübimisvastast ravi saavatel naistel tuleb hoolega hinnata HAR või tibolooni kasutamise kasu ja riski.
- VTE arenemisel pärast ravi alustamist tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Patsientidel tuleb paluda koheselt arsti poole pöörduda, kui nad märkavad endal võimalikke trombemboolia sümptomeid (nt jalavalu ja turse, järsku tekkinud valu rinnus, düspnoe).

Südame isheemiatõbi (CAD)

- Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole andnud mingeid tõendeid kaitsest müokardiinfarkti vastu naistel, kellel on või ei ole CAD ja kes said östrogeeni ja gestageeni kombinatsiooni või ainult östrogeeni sisaldavat HAR. GPRD andmebaasi kasutanud epidemioloogilises uuringus ei leitud tõendeid kaitse kohta müokardiinfarkti vastu tibolooni saanud postmenopausis naistel.

Isheemiline insult

- Tibolooni kasutamine suurendab esimesel kasutusaastal isheemilise insuldi tekkeriski (vt lõiku 4.8). Insuldi algne tekkerisk sõltub väga palju vanusest ja seega on tibolooni mõju tugevam vanemate inimeste puhul.

Muud seisundid

- Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega, nagu galaktoosi talumatus, Lappi laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Livial ei ole mõeldud kasutamiseks kontratseptiivina.
- Livial-ravi põhjustab olulist annusest sõltuvat HDL-kolesterooli taseme langust (kahe aasta jooksul 1,25 mg annuse kasutamisel 16,7% ja 2,5 mg annuse kasutamisel kuni 21,8%). Sarnaselt vähenes ka triglütseriidide ja lipoproteiin (a) sisaldus. Üldkolesterooli ja VLDL-C tase ei sõltunud kasutatud annusest. LDL-C tase ei muutunud. Nende leidude kliiniline tähendus ei ole veel selge.

- Kuna östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, siis tuleb südame või neeru funktsioonihäirega patsiente hoolikalt jälgida.
- Eelneva hüpertriglütserideemiaga naisi tuleks östrogeenide asendusravi või HAR ajal hoolikalt jälgida, kuna harvadel juhtudel on kirjeldatud sellises seisundis patsientidele östrogeenide manustamisel olulist plasma triglütseriidide sisalduse suurenemist, mis on viinud pankreatiidi tekkeni.
- Ravi ajal Livialiga on teatatud ainult väga väikesest türoide siduva globuliini (TBG) ja kogu T4 sisalduse vähenemisest. Kogu T3 tase on jäänud muutumatuks. Liviali toimel väheneb suguhormoon siduva globuliini (SHBG) tase, samas ei mõjuta Livial kortikoide siduva globuliini (CBG) ja tsirkuleeriva kortisooli taset.
- HAR kasutamine ei paranda kognitiivset funktsiooni. Arvatava dementsuse suurenenud riski kohta on tõendeid naistel, kes alustavad ühefaasilise kombineeritud või ainult östrogeeni sisaldava HAR kasutamist hiljem kui 65-aastaselt.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vere fibrinolüütilise aktiivsuse suurendamise tõttu võib Livial võimendada antikoagulantide toimeid. Sellist mõju on näidatud varfariini kasutamise korral. Seetõttu peab Liviali ja antikoagulantide samaaegsel kasutamisel olema ettevaatlik, eriti Livial-ravi samaaegsel alustamisel või lõpetamisel. Vajadusel tuleb varfariini annust vähendada.

Tibolooni farmakokineetiliste koostoimete kohta on vähe teavet. Üks *in vivo* uuring näitas, et samaaegne tiboloonravi mõjutab mõõdukalt tsütokroom P450 3A4 substraadi midasolaami farmakokineetikat. Seega võib oletada, et esineb koostoimeid ka teiste CYP3A4 substraatidega.

CYP3A4 indutseerivad ühendid, nagu nt barbituraadid, karbamasepiin, hüdantoiinid ja rifampitsiin võivad soodustada tibolooni metabolismi ja seega mõjutada selle ravivat mõju.

Liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid võivad indutseerida östrogeenide ja gestageenide metabolismi CYP3A4 kaudu. Kliiniliselt võib östrogeenide ja gestageenide suurenenud metabolism viia toime vähenemiseni ja muutusteni emakaveritsus profiilis.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Livial on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui naine rasestub Livial-ravi ajal, tuleks ravi kohe lõpetada. Liviali kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Livial on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Livialil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Selles lõigus kirjeldatakse kõrvaltoimeid, mis registreeriti 21 platseebo-kontrollitud uuringus (kaasa arvatud LIFT-uuring), mis hõlmas 4079 naist, kes said Liviali terapeutilisi annuseid (1,25 või 2,5 mg) ja 3476 naist, kes said platseebot. Ravi kestus neis uuringutes oli 2 kuud kuni 4,5 aastat. Kõrvaltoimed, mis esinesid ravi ajal Livialiga statistiliselt tunduvalt suurema sagedusega võrreldes platseeboga, on näidatud tabelis 1.

Tabel 1. Liviali kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage ≥1/100, <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000, <1/100
Seedetrakti häired	Alakõhuvalu	
Naha- ja nahaaluskoe kahjustused	Ebanormaalne karvakasv	Akne
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Tupeeritis Endomeetriumi seinapaksenemine Postmenopausaalne hemorraagia Rindade tundlikkus Vulva sügelus Tupekandidoos Vaginaalne hemorraagia Valu väikevaagna piirkonnas Emakakaela düsplaasia Genitaalieritis Vulvovaginiit	Rinnanäärmete düskomfort Seeninfektsioon Vaginaalne mükoos Rinnanibude valulikkus
Uuringud	Kaalutõus Ebanormaalne määriv eritis emakakaelast*	

* Enamusel juhtudel oli tegemist healoomuliste muutustega. Emakakaela patoloogia (emakakaela kartsinoomi) esinemissagedus ei olnud Liviali puhul suurem kui platseebo korral.

Müügilõigil kasutamisel on täheldatud nii äsjanimetatud kui ka mõningaid teisi kõrvaltoimeid: peapööritus, nahalööve, sügelus, seborroiline dermatoos, peavalu, migreen, nägemishäired (sealhulgas hägune nägemine), seedehäired, depressioon, tursed, toimed lihas-skeletisüsteemile nagu liiges- või lihavalu ning muutused maksafunktsiooni parameetrites.

Rinnanäärmevähi risk

- Kombineeritud östrogeen-gestageen ravi kauem kui 5 aastat võtvatel naistel on teatatud kuni 2-kordsest rinnanäärmevähi riski suurenemisest võrreldes mittekasutamisega.
- Iga suurenenud risk ainult östrogeeni või tibolooni sisaldavat ravi kasutavatel on oluliselt väiksem kui östrogeeni-gestageeni kombinatsiooni kasutajatel nähtu.
- Riskitase sõltub kasutuse kestusest (vt lõik 4.4).
- Esitatud on suurima epidemioloogilise uuringu (MWS) tulemused.

Tabel 2. Miljoni Naise Uuring – hinnanguline täiendav risk rinnanäärmevähile pärast viieaastast kasutamist

Vanuse vahemik (aastates)	Lisajuhtude arv tuhande HAR-mitte-kunagi-kasutanu kohta 5-aastase perioodi jooksul*2	Riskimäär & 95%CI#	Lisajuhtude arv tuhande HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95%CI)
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
Östrogeeni ja gestageeni kombinatsioon			
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)
Tiboloon			
50...65	9...12	1,3	3 (0...6)
# Koguriski määr. Riskimäär ei ole konstante, vaid suureneb kasutamise kestuse pikenemisega.			

Endomeetriumi vähi risk

Emakakaela limaskestast vähi risk on umbes 5 iga 1000 naise kohta, kellel on emakas ja kes ei kasuta HAR või tibolooni.

Ühes randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus osalesid naised, keda enne uuringu alustamist ei olnud skriinitud endomeetriumi muutuste suhtes. Seetõttu vastasid nad tavapärasele kliinilisele praktikale. Neil tuvastati suurim endomeetriumi risk (uuring LIFT, keskmine vanus 68 aastat). Selles uuringus ei diagnoositud 2,9 aasta jooksul platseeborühmas (n = 1773) endomeetriumi riski erinevalt Liviali rühmast (n = 1746), kus endomeetriumi riski diagnoositi neljal juhul. Selles uuringus vastab see 0,8 lisanduvale endomeetriumi riski juhule iga tuhande Liviali kasutanud naise kohta aastas (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi risk

- Isheemilise insuldi suhteline risk ei sõltu vanusest või kasutuse kestusest, kuid et insuldi algne risk on tugevalt sõltuv vanusest, siis isheemilise insuldi kogurisk HAR või tibolooni kasutavatel naistel suureneb vanusega, vt lõik 4.4.
- 2,9 aastat kestnud randomiseeritud kontrollitud uuringu andmetel tuvastati 2,2-kordne insuldiriski suurenemine naistel (keskmine vanus 68 aastat), kes kasutasid 1,25 mg Liviali (28/2249) võrreldes platseeboga (13/2257). Enamik (80%) insultidest olid isheemilised.
- Algne insuldi tekkerisk sõltub väga palju vanusest. Seega on algne esinemissagedus 5 aasta jooksul hinnanguliselt 3 juhtu tuhandest 50–59-aastaste ja 11 juhtu tuhandest 60–69 aasta vanuste naiste rühmas.
- Naiste hulgas, kes kasutavad Liviali 5 aasta vältel, lisandub hinnanguliselt 4 juhtu tuhande kasutaja kohta 50–59-aastaste vanuserühmas ja 13 juhtu tuhande kasutaja kohta 60–69-aastaste hulgas.

Ülejäänud kõrvaltoimeid on registreeritud östrogeen ja östrogeen-gestageenravi korral:

- Pikaajalist ainult östrogeeni ja östrogeeni-gestageeni kombinatsiooni sisaldavat HAR on seostatud natuke suurema riskiga munasarjavähile. Miljoni Naise Uuringus oli 5 aasta HAR tulemuseks 1 lisajuht 2500 kasutaja kohta. See uuring näitas, et munasarjavähi suhteline risk tibolooniga oli sarnane riskiga teistsugust tüüpi HARdega.
- HAR seostatakse 1,3...3-kordse suhtelise riski suurenemisega venoossele trombembooliale, nt süvaveenide tromboos või kopsuarteri trombemboolia. Sellise juhtumi esinemine on kõige tõenäolisem HAR esimesel aastal (vt lõik 4.4). Esitatud on WHI uuringute tulemused:

Tabel 3. WHI uuringud – VTE lisarisk kasutamisel 5 aasta jooksul

Vanuse vahemik (aastates)	Juhtude arv tuhande naise kohta platseebo harus 5 aasta jooksul	Riskimäär ja 95%CI	Lisajuhtude arv tuhande HAR kasutaja kohta
Ainult suukaudne östrogeen^{*4}			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
Suukaudne östrogeeni-gestageeni kombinatsioon			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)

^{*4} Uuring ilma emakata naistel.

- Südame isheemiatõve risk on natuke suurenenud üle 60-aastastel kombineeritud östrogeeni-gestageeni HAR kasutajatel (vt lõik 4.4). Puuduvad tõendid, mis viitaksid, et tibolooniga on müokardiinfarkti risk erinev teiste HARde riskist.
- Sapipõiehaigus
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: kloasimid, multiformne erüteem, sõlmeline erüteem, vaskulaarne purpur
- Arvatav dementsus üle 65-aastastel (vt lõik 4.4)

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Loomadel on leitud, et tibolooni äge toksilisus on väga madal. Seepärast ei ole mürgistussümptomeid täheldatud ka siis, kui samaaegselt on võetud mitu tabletti. Ägeda üleannustamise puhul võib naistel esineda iiveldus, oksendamine ja vaginaalne veritsus. Spetsiifilist antidooti ei teata. Vajadusel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: östrogeenid, ATC-kood: G03CX01

Suukaudse manustamise järgselt metaboliseeritakse tiboloon kiirelt kolmeks komponendiks, mis põhjustavadki Liviali farmakoloogilised toimed. Kaks metaboliiti (3α -OH-tiboloon ja 3β -OH-tiboloon) avaldavad östrogeenseid toimeid, kuid kolmandal metaboliidil (tibolooni Δ^4 -isomeer) on gestageensed ja androgeensed toimed.

Livial asendab menopausijärgset östrogeeni produktsiooni langust ja leevendab menopausaalseid sümptomeid. Livial väldib menopausi- või ovarektoomiajärgset luumassi vähenemist.

Liviali kliiniliste uuringute informatsioon:

- Östrogeenipuudulikkuse sümptomite leevendamine
 - Menopausaalsete sümptomite vähenemine toimub tavaliselt esimestel ravinädalatel.
- Toimed endomeetriumi ja veritsusele
 - Livialiga ravitud patsientide hulgas on teateid endomeetriumi düsplaasia ja endomeetriumi vähi kohta (vt lõik 4.4 ja 4.8).
 - 88% naistest tekib pärast 12 kuud vältavat 2,5 mg Liviali kasutamist amenorröa. Läbimurdeverejooksu ja/või määrimist on esinenud 32,6% naistest esimese kolme ravikuu jooksul ja 11,6% naistest pärast 11–12 kuud kestnud ravi.
- Osteoporoosi vältimine
 - Menopausaalse östrogeenipuudulikkusega kaasneb luu resorptsiooni suurenemine ja luumassi vähenemine. Sellevastane ravi on efektiivne seni, kuni see kestab. Pärast HAR lõpetamist väheneb luumass samasuguse kiirusega nagu ravimata naistel.
 - LIFT-uuringus vähendas Livial kolme aasta jooksul naiste (keskmine vanus 68 aastat) arvu, kel tekkisid uued vertebraalfraktuurid, võrreldes platseeboga (ITT: täiendavate murdude suhe Livial/platseebo 0,57; 95 % CI [0,42, 0,78]).
 - Pärast 2-aastast ravi Livialiga (2,5 mg) suurenes nimmelülide luu mineraalne tihedus (LMT) $2,6 \pm 3,8\%$. 76%-l naistest säilis või suurenes nimmepiirkonna LMT ravi jooksul. Üks teine uuring kinnitas neid tulemusi.
 - Livial (2,5 mg) omas toimet ka puusa LMT-le. Ühes uuringus ilmnes, et pärast 2-aastast ravi oli reieluukaela LMT suurenenud $0,7 \pm 3,9\%$ ja kogu puusa LMT $1,7 \pm 3,0\%$. 72,5%-l naistest säilis või suurenes ravi ajal puusa piirkonna LMT. Ühest teisest uuringust selgus, et LMT suurenemine reieluukaelas pärast 2-aastast ravi oli $1,3 \pm 5,1\%$ ja kogu puusas $2,9 \pm 3,4\%$. 84,7%-l naistest säilis või suurenes ravi ajal puusa piirkonna LMT.
- Toimed rinnanäärmele
 - Kliinilistes uuringutes ei näidanud mammograafia, et Livialiga ravitud naistel oleks rinnanäärme tihedus suurenenud, võrreldes platseebot saanutega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudse manustamise järgselt imendub tiboloon kiirelt ja ulatuslikult. Kuna metabolism toimub kiirelt, on tibolooni plasmaväärtused väga madalad. Tibolooni Δ^4 -isomeeri plasmaväärtused on samuti väga madalad. Seetõttu ei saa mõningaid farmakokineetilisi parameetreid määrata. 3α -OH-tibolooni ja 3β -OH-tibolooni plasmakontsentratsiooni maksimaalsed väärtused on kõrgemad, kuid kumuleerumist ei toimu.

Tabel 4. Liviali (2,5 mg) farmakokineetilised parameetrid

	tiboloon		3α -OH metaboliit		3β -OH metaboliit		Δ^4 -isomeer	
	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
$C_{keskmine}$	-	-	-	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 – üksikannus (*single dose*); MD – korduv annustamine (*multiple dose*)

Tibolooni eliminatsioon toimub peamiselt konjugeeritud (enamasti sulfaaditud) metaboliitide vormis. Väike kogus manustatud komponentidest eritub uriiniga, enamus eritatakse väljaheitega.

Manustamine koos toiduga ei mõjuta oluliselt imendumise määra.

On leitud, et tibolooni ja tema metaboliitide farmakokineetilised parameetrid ei ole sõltuvad neerufunktsioonist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomuuringutest on selgunud, et tiboloonil on viljakust kahjustav ja embrüotoksiline toime, mis tuleneb tema hormonaalsetest omadustest. Rottidel ja hiirtel ei olnud tiboloon teratogeenne. Kүүлikutel täheldati abordilähedaste annuste korral teratogeensust (vt lõik 4.6). Tiboloon ei ole *in vivo* tingimustes genotoksiline. Ehkki teatud rottide ja hiirte liinidel täheldati kantserogeenset toimet, vastavalt maksatuumoreid ja kusepõietuumoreid, ei ole selle kliiniline tähendus teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kartulitärklis, magneesiumstearaat, askorbüülpalmitaat ja laktoos.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Livial 2,5 mg tabletid on pakitud blisterpakenditesse, mis koosnevad läbipaistvast PVC-kilest ja värvitud alumiiniumfooliumist, mille sisemisel küljel, kokkupuutes tablettidega, on isoleerkiht. Väljastatakse järgmise suurusega pakendeid: pappkarbid, milles paikneb 1 või 3 blisterpakendit 28 valge tabletiga, millest igaüks sisaldab 2,5 mg tibolooni.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
PO Box 20
5340 BH ,Oss
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

275599

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27/08/1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04/11/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014