

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİVİAL 2.5 mg Tablet.

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her tablet 2.5 mg tibolon içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, yuvarlak ve düz eğilendirilmiş kenarlı ve 6 mm çapında ve bir yüzü "2" üzeri "MK" olarak ve diğer bir yüzü "Organon" kodlu tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

- Menopozun en az bir yıl sonrasında, menopoz sonrasındaki kadınlarda östrojen yetersizliği semptomlarının tedavisi.
- Osteoporozun önlenmesinde ruhsatlandırılmış diğer tıbbi ürünleri tolere edemeyen ya da söz konusu tıbbi ürünlerin kontrendike olduğu, kırık riski yüksek menopoz sonrası kadınlarda osteoporozun önlenmesi.

Tibolon reçete etme kararı tüm kadınlarda, her hastadaki bireysel risklerin değerlendirilmesini ve özellikle 60 yaş üzerindeki kadınlarda inme riskinin göz önünde bulundurulmasını temel almalıdır (bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Dozaj, günlük bir tablettir. Yaşlılar için doz ayarlanması gerekli değildir. Tabletler, tercihen her gün aynı saatte biraz su veya başka bir içeceklerle birlikte yutulmalıdır.

Postmenopozal semptomların tedavisinin başlanması ve devamında, en kısa süre için en düşük etkin doz (bölüm 4.4'e de bakınız) kullanılmalıdır.

LİVİAL tedavisi ile birlikte, ayrı bir progestojen verilmemelidir.

#### LİVİAL'e başlanması

Doğal menopoz yaşayan kadınlar LİVİAL ile tedaviye, son doğal kanamalarından 12 ay sonra başlamalıdır. Cerrahi menopoz durumunda, LİVİAL ile tedaviye derhal başlanmalıdır.

Hormon replasman tedavisi (HRT) başlatıldığında veya sonlandırıldığında görülebilecek herhangi bir düzensiz/beklenmeyen vaginal kanama; LİVİAL tedavisine başlanmadan önce, malignite olasılığının uzaklaştırılabilmesi için araştırılmalıdır (bölüm 4.3' bakınız.)

#### Ardışık ya da sürekli kombine HRT preparatından geçiş:

Ardışık HRT preparatından geçiş yapılıyorsa, LİVİAL ile tedaviye, önceki rejiminin tamamlandığı günü takip eden günde başlanmalıdır. Kesintisiz-kombine bir HRT preparatından geçiş yapılacaksa, tedaviye herhangi bir anda başlanabilir.

### **Kaçırılan doz**

Kaçırılan bir doz, eğer üzerinden 12 saatten fazla bir süre geçmemişse, hatırlanır hatırlanmaz alınmalıdır. Bu süre geçmişse, kaçırılan doz atlanmalı ve bir sonraki doz normal zamanında alınmalıdır. Bir dozun kaçırılması, kanama ve lekelenme olasılığını artırabilir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Gebelik ve laktasyon
- Bilinen, geçmiş ya da şüpheli meme kanseri – tibolon, plasebo kontrollü bir çalışmada, meme kanserinin yineleme riskini arttırmıştır.
- Bilinen veya şüphelenilen östrojene-bağımlı malign tümörler (örneğin endometrium kanseri)
- Teşhisi konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometrial hiperplazi
- Önceden olan idiopatik veya mevcut venöz tromboembolizm (derin venöz tromboz, akciğer embolisi)
- Herhangi bir arteriyel tromboembolik hastalık öyküsü (örneğin angina, miyokard enfarktüsü, inme veya geçici iskemik atak [TIA])
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testi sonuçlarının normale dönmemiş olduğu, karaciğer hastalığı hikayesi
- Etkin maddeye ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Porfiria

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Postmenopozal semptomların tedavisi için tibolon kullanılmasına, yalnızca yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar varsa başlanmalıdır. Tibolon kullanan tüm hastalarda bu tedaviye eşlik eden riskler ve faydalar, yılda en az bir defa değerlendirilmeli ve tedaviye yalnızca sağlanan faydalar, eşlik eden risklerden fazlaysa devam edilmelidir.

Her kadında inme ve meme kanseri; histerektomi geçirmemiş olan kadınlarda ayrıca endometriyal kanser riski (aşağıya ve bölüm 4.8'e bakınız); bireysel risk faktörlerinin ışığında ve gerek kanser gerekse inme sıklığıyla özellikleri; tedaviye verdiği yanıt, morbidite ve mortalite açısından akılda tutularak dikkatle değerlendirilmelidir. İnme riskinin plaseboya göre 1.9'dan 4.3'e çıktığı bilinmelidir.

#### Tıbbi inceleme/takip

- HRT 'ye başlamadan ya da tekrarlamadan önce, hastanın ve ailesinin tıbbi geçmişi tamamen ele alınmalıdır. Fiziksel (pelvik ve memeyi de içeren) muayene bu öyküyle ve kontrendikasyonlar ve kullanım için olan uyarılarla yönlendirilmelidir. Tedavi sırasında, periyodik kontrollerin, her bir kadına göre adapte edilmiş sıklık ve şekilde yapılması önerilir. Kadınlara memelerinde meydana gelebilecek hangi değişiklikleri doktora veya hemşireye bildirmeleri gerektiği konusunda önerilerde bulunulmalıdır (aşağıdaki "Meme kanseri" bölümüne bakınız). Mamografiyi içeren araştırmalar, her hastanın klinik ihtiyaçlarına göre değiştirilebilen, güncel tarama uygulamalarına uygun şekilde yapılmalıdır.

### Gözetim gerektiren durumlar

- Aşağıda belirtilen durumlardan herhangi biri mevcutsa, veya önceden görülmüşse ve/veya gebelik ya da daha önce uygulanan hormon tedavisi sırasında ağırlaşmışsa, hasta yakın gözetim altında tutulmalıdır. Bu durumların LİVİAL tedavisi sırasında tekrarlayabileceği veya şiddetlenebileceği, göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle:
  - Leiomyoma (uterus miyomları) veya endometriosis
  - Tromboembolik hastalıklara ilişkin öykü veya risk faktörleri (aşağıya bakınız)
  - Östrojene bağımlı tümörler için risk faktörleri, örneğin birinci dereceden akrabalarda meme kanseri
  - Hipertansiyon
  - Karaciğer hastalığı (örneğin karaciğer adenomu)
  - Damar problemlerini kapsayan ya da kapsamayan diabetes mellitus
  - Safra taşı
  - Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
  - Sistemik lupus erythematosus
  - Endometrium hiperplazisi hikayesi (aşağıya bakınız)
  - Epilepsi
  - Astım
  - Otokleroz

### Tedavinin hemen durdurulmasını gerektiren nedenler:

Bir kontrendikasyon keşfedildiğinde veya aşağıda belirtilen durumlarda tedaviye devam edilmemelidir:

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonunun bozulması
- Kan basıncında önemli yükselme
- Yeni başlayan, migren-tipi baş ağrısı

### Endometriyal kanser

- Kontrollü, randomize çalışmalardan gelen mevcut verilerin çakışmasına rağmen gözleme dayalı çalışmalar daima; normal klinik uygulamada tibolon reçete edilen kadınlardaki endometrium kanseri riskinin artmış olduğunu göstermektedir (Bölüm 4.8'e bakınız). Bu çalışmalarda söz konusu risk, tedavi süresi uzadıkça artmıştır. Transvaginal ultrason ölçümleri, tibolonun endometrium duvar kalınlığını artırdığını göstermiştir.
- Tedavinin ilk aylarında ara kanaması veya lekelenmeler görülebilir (bölüm 5.1'e bakınız). Kadınlara; tedaviye başlangıcından alt ay geçtikten sonra görülen veya tedaviye son verilmesine rağmen devam eden ara kanamalarını veya lekelenmeleri bildirmeleri öğütlenmelidir. Bu gibi olayların geliştiği kadınlar, endometrium kanseri olasılığının uzaklaştırılması amacıyla endometrium biyopsilerini de içerebilen jinekolojik tetkiklerin yapılması amacıyla sevk edilmelidir.

### Meme kanseri

- Tibolon tedavisine meme kanserinin eşlik ettiğine dair kanıtlar, kesin değildir. MWS (Million Women Study) adlı çalışmada, 2.5 miligramlık dozun kullanılmasına meme kanseri riskinde anlamlı bir artış eşlik ettiği bildirilmiştir. Söz konusu risk, birkaç yıl devam eden tedaviyle ortaya çıkmış ve tedavi süresi

uzadıkça yükselmiş; tedavi durdurulduğunda ise birkaç (en fazla beş) ay içerisinde tibolon tedavisine başlanmadan önceki düzeye inmiştir; bölüm 4.8 'e bakınız. Bu sonuçlar, General Practitioners Research Database adlı veri tabanının kullanıldığı bir çalışmada doğrulanamamıştır.

### Venöz tromboembolizm

- Östrojen veya östrojen-progestojen içeren hormon replasman tedavilerine (HRT) eşlik eden, rölatif venöz tromboembolizm (VTE) (derin ven trombozu veya akciğer embolisi) riski daha yüksektir. Kontrollü, randomize bir çalışmada ve epidemiyolojik çalışmalarda bu çeşit hormon replasman tedavisi kullanan kadınlardaki riskin, kullanmayanlardakinin 2-3 katı olduğu bulunmuştur. Kullanmayanlar için 5 yıllık bir zaman diliminde VTE görülme olgu sayısı, 50-59 yaşlarında her 1000 kadından 3 ve 60-69 yaş dilimindeki her 1000 kadından 8 olarak tahmin edilmiştir. Sağlıklı ve 5 yıl HRT kullanan kadınlarda 5 yıllık süre boyunca ilave VTE vakası 50-59 yaş aralığındaki 1000 kadında 2 ve 6 (en iyi tahmin = 4), 60-69 yaşlarındaki kadınlarda ise 1000 kadında 5 ve 15 (en iyi tahmin =9) arasında tahmin edilmiştir. Böyle bir olayın gelişme olasılığı hormon replasman tedavisinin (HRT) birinci yılında, daha sonraki yıllara kıyasla daha fazladır. LİVİAL'in aynı düzeyde risk taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir.
- Genellikle VTE için anlaşılır risk faktörleri kişisel öykü ya da aile öyküsü, ağır obezite (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) ve sistemik lupus erythematosus (SLE) içerir. VTE' de variköz damarların muhtemel rolü konusunda fikir birliği yoktur.
- VTE öyküsü olan ya da bilinen trombofilik durumu olan hastalar artan VTE riski taşımaktadırlar. HRT bu riski arttırabilir. Kişisel yada belirgin ailesel tromboembolizm veya tekrarlayan düşük öyküsü bulunanlar trombofilik yatkınlığı dışlamak için araştırılmalıdır. Trombofilik faktörlerin tam değerlendirilmesi yapılan ya da antikoagülan tedavisi başlatılana kadar bu hastalarda HRT kullanımı kontrendike olarak değerlendirilmelidir. Antikoagülan tedavisi alan kadınlarda HRT kullanımının yarar-risk durumu dikkatle değerlendirilmelidir.
- VTE riski, uzamış immobilizasyon, major travma veya major ameliyatla geçici olarak artabilir. Tüm operasyon sonrası hastalarda olduğu gibi, cerrahi takip eden VTE'yi önlemek için profilaktik ölçümlere özellikle dikkat edilmelidir. Uzamış immobilizasyon elektif cerrahi, özellikle karın ameliyatları veya alt ekstremitelere ait ortopedik ameliyatlar sonrası ise HRT' nin mümkünse geçici olarak 4-6 hafta öncesinden kesilmesi düşünülmelidir. Tedaviye, hasta tamamen hareketli hale geçmeden başlanmamalıdır.
- Eğer VTE terapinin başlangıcından sonra gelişirse, ilaç kesilmelidir. Hastalar, potansiyel tromboembolik semptomların (örn. bir bacağın ağrılı şişmesi, göğüste ani ağrı, dispne) farkına varır varmaz doktorlarıyla temasa geçmeleri konusunda uyarılmalıdır.

### Koroner arter hastalığı (KAH)

- Randomize kontrollü çalışmalarda, devamlı konjüge östrojenler ve medroksiprogesteron asetat (MPA) 'la kardiyovasküler yarar olduğuna dair kanıt yoktur. İki büyük klinik çalışma (WHI ve HERS, yani Kalp ve Östrojen/progestin

Replasman Çalışması) kullanımının ilk yılında, muhtemel kardiyovasküler morbidite riskinde artış olduğunu ve genel bir yararı olmadığını göstermiştir. Diğer HRT ürünler için kardiyovasküler morbidite veya mortalite etkilerini inceleyen randomize, kontrollü çalışmalarda sadece sınırlı düzeyde veri söz konusudur. Bu nedenle bu bulguların diğer HRT'lerine de özgü olup olmadığı konusu belirsizdir.

### İnme

- Tibolon iskemik inme riskini, tedavinin birinci yılından itibaren artırır (bölüm 4.8'e bakınız). Tedavi başlangıcındaki inme riskiyle hastanın yaşı arasında güçlü beraberlik mevcut olduğundan tibolonun bu etkisi, ileri yaşlarda daha fazladır.

### Over kanseri

- Histerektomi geçiren kadınlarda uzun dönem (en az 5-10 yıl) tek başına-östrojen HRT ürünlerinin kullanılması bazı epidemiyolojik çalışmalarda over kanseri riskinde bir artışla ilişkilendirilmiştir. Kombine HRT'sinin uzun-dönem kullanımının tek başına-östrojen içeren ürünlerden farklı bir risk oluşturup oluşturmadığı belirsizdir.

### Diğer durumlar

- Lapp laktaz eksikliği, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya Galaktoz intoleransı gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.
- LİVİAL kontraseptif amaçlı kullanım için değildir.
- LİVİAL ile tedavi HDL kolesterolünü doza bağlı olarak belirgin şekilde (2 yıl sonra 1.25 mg tek doz ile % -16.7'den, 2.5 mg doz için %-21.8'e kadar) azaltmıştır. Toplam trigliserid ve lipoprotein seviyeleri ayrıca düşmüştür. Toplam kolesterol ve VLDL-C seviyelerindeki düşüş doza-bağımlı değildir. LDL-C seviyeleri değişmemiştir. Bu bulguların klinik anlamı henüz bilinmemektedir.
- Östrojenler sıvı retansiyonuna neden olabilir, bu nedenle kardiyak ya da böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatle gözlenmelidir.
- Önceden hiperlipidemisi olan kadınlar, HRT ya da östrojen replasmanı tedavisi sırasında yakından takip edilmelidir. Çünkü östrojen tedavisi görenlerde pankreatite neden olan plazma trigliseridlerinde büyük artışlar ender de olsa görülmektedir. .
- LİVİAL ile tedavi tiroid bağlayıcı globulinde (TBG) ve toplam T4'de az miktarda düşüşe neden olmaktadır. Toplam T3 düzeyleri değişmemektedir. LİVİAL ile seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düşerken, kortikoid bağlayıcı globulin (KBG) ve kortizol etkilenmemektedir.

Kognitif fonksiyonların iyileşmesi konusunda kesin kanıtlar mevcut değildir. WHI çalışmasında olası demans riskinin, sürekli kombine konjüge estrojenleri ve medroksiprogesteron asetatı 65 yaşından sonra kullanmaya başlayan kadınlarda arttığına işaret eden bazı kanıtlar elde edilmiştir. Söz konusu bulguların daha genç yaştaki postmenopozal kadınlar veya diğer hormon replasman tedavisi ürünleri için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

LİVİAL kandaki fibrinolitik aktiviteyi artırabildiğinden, antikoagülanların etkisini güçlendirmesi olasıdır. Böyle bir etkileşim, warfarinle gösterilmiştir. LİVİAL ve antikoagülanların eşzamanlı olarak kullanılması sırasında ve özellikle LİVİAL tedavisine başlarken ve son verilirken dikkatli olmak gerekir.

Birlikte verilen tibolonun, bir sitokrom P4503A4 substratı olan midazolam farmakokinetiğini orta derecede etkilediği, bir *in vivo* çalışmada gösterilmiştir. Bu bulgu temel alındığında ilaç-ilaç etkileşimlerinin, tibolonla diğer CYP3A4 substratları arasında görülmesi de beklenebilir ama bu gibi reaksiyonların klinik önemi, substratın farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak şekillenmektedir.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: X

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

##### Gebelik dönemi

LİVİAL, gebelikte kontrendikedir (bölüm 4.3' e bakınız). LİVİAL kullanmakta olan bir kadın gebe kalırsa, tedavi hemen durdurulmalıdır. Gebelik sırasında LİVİAL kullanılmasına ait, hiçbir klinik veri yoktur. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, üreme toksisitesini işaret etmiştir (bölüm 5.3' e bakınız). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

##### Laktasyon dönemi

LİVİAL, laktasyon sırasında kontrendikedir (bölüm 4.3' e bakınız).

##### Üreme yeteneği /Fertilite

Bakınız bölüm 5.3

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LİVİAL'in uyanıklık ve konsantrasyon üzerinde herhangi bir etkiye sahip olup olmadığı bilinmemektedir.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Bu bölümde; 21 plasebo-kontrollü (LIFT çalışmasını da kapsayan) çalışmada terapötik tibolon dozu (1.25 veya 2.5 mg) alan 4079 kadında ve plasebo alan 3476 kadın üzerinde istenmeyen etkiler anlatılmaktadır. Bu çalışmalarda tedavi süresi 2 ile 4.5 yıl arasında değişmektedir. Söz konusu etkilerden bu çalışmalar sırasında tibolon kullanan hastalarda, plasebo verilenlere kıyasla istatistik anlam taşıyacak şekilde daha sık bildirilenler, Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1. LİVİAL'in istenmeyen etkileri**

Sistem organ sınıfı	Yaygın >%1, <%10	Yaygın olmayan >%0.1, <%1
Gastrointestinal bozukluklar	hafif karın ağrısı	
Deri ve deri-altı dokusu bozukluklar	Anormal kıllanma	Akne
Üreme sistemi ve meme	Vajinal akıntı	Memede rahatsızlık hissi

---

bozukluklar	Endometrium duvarının kalınlaşması Postmenopozal kanama Memede hassasiyet Genital kaşıntı Vajinal candidiasis Vajinal kanama Pelvis ağrısı Servikal displazi Genital akıntı Vulvovaginitis	Mantar enfeksiyonu Vajinal mikoz Meme başında ağrı
Tetkik sonuçları	Vücut ağırlığının artması Anormal servikal smear*	

---

\*Büyük bölümü iyi huylu değişiklikler. Tibolona eşlik eden servikal patoloji (serviks kanseri) insidansı, plaseboya kıyasla yükselmemiştir

Pazardaki kullanımında bu yan etkilerin yanı sıra göz kararması, deri döküntüsü, kaşıntı, seboreik dermatoz, baş ağrısı, migren, görme bozuklukları (bulanık görme dahil), gastrointestinal bozukluk, depresyon, ödem, kas- iskelet sisteminde eklem ağrısı veya kas ağrısı gibi etkiler ve karaciğer fonksiyon parametrelerinde değişiklikler; gibi başka istenmeyen etkiler de görülmüştür.

#### Meme kanseri

Hiç kullanılmayanlarla kıyaslandığında, östrojen-progestajen kombine HRT'nin çeşitli tiplerinin kullanılmasının (RR = 2.00; %95 CI 1.88-2.12), tek başına östrojen kullanılması (RR = 1.30; %95 CI 1.21-1.40) veya 2.5 mg tibolon kullanılmasına (RR = 1.45; %95 CI 1.25-1.68) kıyasla daha yüksek meme kanseri riskiyle ilişkilendirilecek şekilde olduğu bildirilmiştir.

MWS gelişmiş ülkelerdeki bilinen ortalama meme kanseri insidansına göre şu tahmini yapmıştır:

- 50-64 yaşları arasında HRT veya tibolon kullanmayan kadınlarda meme kanseri teşhisi konma tahmini her 1000 kadında yaklaşık 32'dir.
- Halen ya da son zamanlarda HRT kullandığı bilinen her 1000 kadında, söz konusu süre için ilave vakalar:
  - *Yalnızca östrojen içeren* preparatları kullanan kadınlar: Bu preparatları 5 yıl kullananlarda 0-3 (en iyi tahminle 1.5) 10 yıl kullananlarda 3-7 (en iyi tahminle 5).
  - *Östrojen-progestojen* kombine preparatlar kullanan kadınlar: Bu preparatları 5 yıl kullananlarda 5-7 (en iyi tahminle 6) 10 yıl kullananlarda 18-20 (en iyi tahminle 19).

Tibolon kullanan kadınlardaki ilave olgu sayısının, yalnızca östrojen içeren preparatları kullanan kadınlardakine yakın olduğu bulunmuştur.

#### Endometrium kanseri

Plasebo-kontrolü, randomize çalışma; endometrium anormalliklerine yönelik taramanın çalışma başlangıcında yapılmadığı kadınların da bu çalışmaya alınmış olması nedeniyle klinik uygulamayı yansıtmış ve en yüksek endometrium kanseri riskini belirlemiştir (LIFT

çalışması, yaş ortalaması 68). Bu çalışmada 2.9 yıl devam eden tedavi sonunda endometrium kanseri tanısı, plasebo verilmiş olan hastalarda (n = 1773) hiç konulmamış; tibolon kullanan kadınların (n = 1746) ise 4'ünde konulmuştur. Bunun anlamı, söz konusu çalışmada 1 yıl süreyle tibolon kullanan her 1000 kadında endometrium kanseri gelişen ilave olgu sayısının 0.8 olduğudur (bölüm 4.4'e bakınız).

### Inme

- 2.9 yılda tamamlanan, ortalama 68 yaşındaki kadınların katıldığı, kontrollü, randomize bir çalışmada; 1.25 mg tibolon kullanan kadınlardaki inme riskinin, plasebo verilenlerdekisinin 2.2 katı (sırasıyla 28/2249 ve 13/2557) olduğu ve inmelerin %80'inin iskemik karakter taşıdığı bildirilmiştir.
- Tedavi başlangıcındaki inme riskiyle kadınların yaşı arasında güçlü bir ilişki dikkati çekmiş ve 5 yıl içerisindeki inme insidansının 50-59 ve 60-69 yaşındaki kadınlarda sırasıyla 3/1000 ve 11/1000 olduğu hesaplanmıştır. 5 yıl süreyle tibolon kullanan kadınlarda ortaya çıkacak yaklaşık ilave inme sayısının, 50-59 ve 60-69 yaşındaki kadınlarda sırasıyla 4/1000 ve 13/1000 olması beklenebilir.

Östrojen-progestojen tedavisiyle bağlantılı olarak rapor edilen diğer advers reaksiyonlar:

- Östrojene-bağımlı, iyi ve kötü huylu (endometrium kanseri) neoplazmalar
- Venöz tromboembolizm, örneğin bacadaki derin venlerde ve pelvis venlerinde venöz tromboz ve akciğer embolisi; hormon replasman tedavisi (HRT) kullananlarda, bu tedaviyi kullanmayanlardan daha sık görülür, Daha fazla bilgi için bölüm 4.3 ve 4.4' bakınız.
- Miyokard infarktüsü
- Safra kesesi hastalığı
- Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları: kloazma, eritema multiforme, eritema nodozum, vasküler purpura
- Olası demans ( bölüm 4.4'e bakınız)

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Tibolonun hayvanlardaki akut toksisitesi çok düşüktür. Bu nedenden ötürü çok sayıda tabletin eş zamanlı alınması durumunda dahi toksik semptomların görülmesi beklenmemektedir. Akut doz aşımı durumlarında bulantı, kusma ve kadınlarda vajinal kanama görülebilir. Spesifik bir antidotu yoktur. Gerektiği durumlarda semptomatik tedavi uygulanabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

ATC kodu: G03CX01

Ağız yoluyla uygulamayı takiben tibolon, her biri LİVİAL'in farmakodinamik profiline katkıda bulunan üç bileşiğe metabolize edilmektedir. Bu metabolitlerin ikisi (3 $\alpha$ -OH-tibolon ve 3 $\beta$ -OH-tibolon) östrojenik etkinliğe sahipken üçüncü metabolit (tibolonun  $\Delta$ -4 izomeri) progestojenik ve androjenik benzeri aktivite sergilemektedir.



LİVİAL, postmenopozal kadınlarda östrojen üretimi eksikliğini telafi eder ve menopoza ait semptomları hafifletir. LİVİAL, menopozu veya overektomiye izleyen kemik dokusu kaybını önler.

LİVİAL'in klinik çalışma bilgisi

- Östrojen eksikliği semptomlarında rahatlama
  - Menopoz semptomlarındaki rahatlama genellikle tedavinin ilk bir kaç haftasında görülür.
- Endometriyum ve kanama paternlerindeki etkisi
  - Tibolonla tedavi edilen hastalarda endometrium hiperplazisi ve endometrium kanseri görüldüğünden söz eden yayınlar vardır (bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız).
  - 12 ay sonunda 2.5 mg tibolon kullanan kadınların %88'inde amenore bildirilmiştir. Ara kanaması ve/veya lekelenme, tedavinin ilk 3 ayı içerisinde kadınların %32.6'sında ve 11-12 aylık tedaviden sonra kadınların %11.6'sında bildirilmiştir.
- Osteoporozun önlenmesi
  - Menopozdaki östrojen eksikliği kemik turnover hızında artış ve kemik kütledeki azalma ile ilişkilidir. Tedaviye devam edildiği sürece korumanın sağlandığı görülmektedir. HRT kesildikten sonra, kemik kütlesi tedavi görmemişlerdekine benzer hızla kaybolmaktadır.
  - Tibolon LIFT çalışmasında, yaş ortalaması 68 olan kadınlarda 3 yıllık tedavi süresince görülen yeni omur kırıklarının sayısını, plaseboya kıyasla azaltmıştır (ITT analizi: plaseboya kıyasla tibolona eşlik eden olasılık oranı 0.57; %95 güven aralığında 0.42-0.78).
  - 2 yıl devam eden LİVİAL 2.5 mg tedavisinden sonra belkemiği kemik mineral yoğunluğundaki artış (BMD),  $2.6 \pm 3.8$  olmuştur. Tedavi sırasında bel bölgesindeki BMD'nin korunabildiği ya da artırılabilirdiği kadınların oranı %76'dır. İkinci bir çalışma bu sonuçları doğrulamaktadır.
  - LİVİAL 2.5 mg ayrıca, kalça BMD değerlerini de artırmıştır. Çalışmaların birinde 2 yıl devam eden tedavi sonunda femur boynu ve total kalça BMD değerlerinin, sırasıyla  $0.7 \pm 3.9$  ve  $1.7 \pm 3.0$  arttığı bildirilmiştir. Tedavi sırasında kadınların %72.5'inin kalça bölgesindeki BMD değerleri azalmamış veya artmıştır. İkinci bir çalışmada, 2 yıllık tedavi sonunda femur boynu ve total kalça BMD değerlerinin sırasıyla  $1.3 \pm 5.1$  ve  $3.4 \pm 3.4$  arttığı bildirilmiştir. Kalça bölgesindeki BMD değeri azalmayan veya artan kadınların oranının, %84.7 olduğu hesaplanmıştır.
- Meme üzerindeki etkileri
  - Klinik çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında LİVİAL alan kadınlarda mamografik yoğunluğun artmadığı görülmüştür.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

Ağız yoluyla uygulamayı takiben tibolon hızlı ve kapsamlı bir şekilde absorbe edilmektedir. Hızlı metabolizmasına bağlı olarak tibolonun plazma düzeyi çok düşüktür. Plazmadaki tibolon  $\Delta 4$ -izomerinin düzeyleri de çok düşüktür, bu nedenle bazı farmakokinetik özellikler belirlenememektedir.  $3\alpha$ -OH ve  $3\beta$ -metabolitlerin maksimum plazma seviyeleri daha yüksektir. Ama birikme meydana gelmemektedir.

**Tablo 2. LİVİAL 2.5 mg'ın farmakokinetik parametreleri**

	tibolon		3 $\alpha$ -OH tibolon		3 $\beta$ -OH tibolon		$\Delta$ 4-izomeri	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1.37	1.72	14.23	14.15	3.43	3.75	0.47	0.43
C <sub>ortalama</sub>	-	-	-	1.88	-	-	-	-
T <sub>max</sub> (saat)	1.08	1.19	1.21	1.15	1.37	1.35	1.64	1.65
T <sub>1/2</sub> (saat)	-	-	5,78	7.71	5.87	-	-	-
C <sub>min</sub> (ng/ml)	-	-	-	0.23	-	-	-	-
AUC <sub>0-24</sub> (ng/ml/saat)	-	-	53.23	44.73	16.23	9.20	-	-

SD = tek doz; MD = çoklu doz

Tibolonun atılımı ağırlıklı olarak konjüge (çoğunlukla sülfatlanmış) metabolitler şeklindedir. Tatbik edilen bileşiğin bir bölümü idrar yoluyla atılmakla birlikte çoğunlukla dışkı yoluyla elimine edilmektedir.

Gıda tüketiminin absorpsiyon süresi üzerine önemli bir etkisi yoktur.

Tibolonun ve metabolitleri için olan farmakokinetik parametrelerin böbrek fonksiyonlarından bağımsız olduğu bulunmuştur.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmaları tibolon, hormonal özellikleri sayesinde doğurganlık önleyici ve embriyo-toksik özellikler sergilemektedir. Tibolon, fare ve sıçanlarda teratojenik bir etki sergilememiştir. Düşük oluşturacak dozlara yakın dozlarda ise tavşanlarda teratojenik bir potansiyel sergilemiştir (bölüm 4.6'ya bakınız ). Tibolon, *in vivo* koşullar altında genotoksik değildir. Belirli sıçan türlerinde (hepatik tümörler) ve fare türlerinde (mesane tümörleri) karsinojenik etki gözlenmesine rağmen klinik ilişki belirsizdir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

LİVİAL tablet 2.5 mg; mısır nişastası, magnezyum stearat, askorbil palmitat ve laktoz içerir.

### 6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay.

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C 'nin altındaki oda sıcaklığında, ışık ve rutubetten uzakta saklanmalıdır.

### 6.5 Ambalajın türü ve yapısı

LİVİAL 2.5 mg tabletler; şeffaf polivinil klorür filmden üretilmiş bastırmalı paketlerde ve tabletlerle temas eden tarafında ısı kapağıyla kapatılmış bir kaplamaya sahip renkli alüminyum folyolar içerisinde paketlenmiştir. Ambalajlar beher 2.5 mg tibolon ihtiva eden her blisterinde 28 beyaz tablet bulunan, 1 veya 3 blister içeren karton kutular şeklindedir.

- 6.6 Özel kullanım ve imha önlemleri**  
Geçerli değildir.
- 7. RUHSAT SAHİBİ**  
Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.  
Esentepe-İSTANBUL
- 8. RUHSAT NUMURASI**  
168/41
- 9. İLK RUHSAT TARİHİ**  
22.03.1994
- 10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**