

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LIVIAL 2.5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 2.5 mg tibolon içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 100.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, yuvarlak ve düz eğimlendirilmiş 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 (bkz. bölüm 5.1).

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj, günlük bir tablettir.

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

LIVIAL tedavisi ile birlikte, ayrı bir progestojen verilmemelidir.

LIVIAL'e başlanması

Doğal menopoz yaşayan kadınlar LIVIAL ile tedaviye, son doğal kanamalarından en az 12 ay sonra başlamalıdır. Cerrahi menopoz durumunda, LIVIAL ile tedaviye hemen başlanabilir.

Gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) analogları, örneğin endometriozis için, ile tedavi edilen kadınlar LIVIAL ile tedaviye hemen başlayabilir.

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

Ardışık ya da sürekli kombine HRT preparatından geçiş:

Ardışık HRT preparatından geçiş yapılıyorsa, LIVIAL 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.

Uygulama şekli:

Tabletler, tercihen her gün aynı saatte bir miktar su veya başka bir içeceklerle birlikte yutulmalıdır. Tabletler çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

LIVIAL'in böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda etkililiği ve güvenliliği üzerinde yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

LIVIAL'in çocuklarda etkililiği ve güvenliliği üzerinde yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar için doz ayarlanması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Gebelik ve laktasyon
- Bilinen, geçmiş ya da şüphelenilen meme kanseri - LIVIAL, plasebo kontrollü bir çalışmada, meme kanserinin yineleme riskini artırmıştır.
- Bilinen veya şüphelenilen östrojene-bağımlı malign tümörler (örneğin endometrium kanseri)
- Teşhisi konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometrial hiperplazi
- Önceden olan veya mevcut venöz tromboembolizm (derin venöz tromboz, akciğer embolisi)
- Bilinen trombofilik hastalıklar (örn; protein C, protein S veya antitrombin eksikliği, bkz. bölüm 4.4)
- 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 LIVIAL kullanılmasına, yalnızca yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar varsa başlanmalıdır. LIVIAL 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 (bkz. aşağıdaki bölüm ve bölüm 4.8); bireysel risk faktörlerinin ışığında ve gerek kanser gerekse inme sıklığıyla özellikleri; tedaviye verdiği yanıt, morbidite ve mortalite açısından akılda tutularak dikkatle değerlendirilmelidir.

Erken menopoz tedavisinde, HRT veya tibolon ile ilişkili risklere dair bulgular sınırlıdır. Ancak genç kadınlarda mutlak risk düzeyinin düşük olması nedeniyle, bu kadınlar için fayda ve risk dengesi, yaşlı kadınlara göre daha uygun olabilir.

Tıbbi inceleme/takip

- HRT veya tibolona 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 (bkz. aşağıdaki “Meme kanseri” bölümü). Mamografi gibi uygun görüntüleme yöntemlerini 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 ağırlaşırsa, hasta yakın gözetim altında tutulmalıdır. Bu durumların LIVIAL tedavisi sırasında tekrarlayabileceği veya şiddetlenebileceği, göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle:
 - Leiomyoma (uterus miyomları) veya endometriosis
 - Tromboembolik hastalıklara ilişkin risk faktörleri (bkz. aşağıdaki bölüm)
 - Östrojene bağımlı tümörler için risk faktörleri, örneğin birinci dereceden akrabalarda meme kanseri
 - Hipertansiyon
 - Karaciğer hastalığı (örneğin karaciğer adenomu)
 - Damar problemlerinin eşlik ettiği ya da etmediği diabetes mellitus
 - Safra taşı
 - Migren veya (şiddetli) baş ağrısı

- Sistemik lupus erythematosus
- Endometrium hiperplazisi hikayesi (bkz. aşağıdaki bölüm)
- Epilepsi
- Astım
- Otoskleroz

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
- Gebelik

Endometriyal hiperplazi ve kanser

- Kontrollü, randomize çalışmalardan elde edilen çelişkili verilere rağmen gözleme dayalı çalışmalar; normal klinik uygulamada LIVIAL reçete edilen kadınlardaki endometrium kanseri riskinin artmış olduğunu göstermektedir (bkz. bölüm 4.8). 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 (bkz. bölüm 5.1). Kadınlara; tedaviye başlangıcından altı 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) yıl içerisinde tibolon tedavisine başlanmadan önceki düzeye inmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu sonuçlar, General Practice Research Database (GPRD) adlı veri tabanının kullanıldığı bir çalışmada doğrulanamamıştır.

Over kanseri

- Over kanseri, meme kanserinden daha seyrektrir. Geniş bir meta analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına ya da östrojen veya kombine östrojen-projestojen içeren HRT ürünlerini kullanan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir.

Kadın Sağlığı Girişim (Women's Health Initiative-WHI) çalışmasını da içeren bazı diğer çalışmalar, kombine HRT'lerin uzun süre kullanımının benzer veya biraz daha düşük risk ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (bkz. bölüm 4.8). MWS (Million Women Study) çalışmasında, tibolon kullanımı ile over kanserinin bağıl riskinin, diğer HRT'lerin kullanımı ile benzer olduğu gösterilmiştir.

Venöz tromboembolizm

- Östrojen veya östrojen-progestojen içeren hormon replasman tedavileri (HRT) venöz tromboembolizm (VTE) (derin ven trombozu veya akciğer embolisi) gelişme riskinin 1.3-3 katı yükselmesi ile ilişkilidir. Böyle bir olayın gelişme olasılığı hormon replasman tedavisinin (HRT) birinci yılında, daha sonraki yıllara kıyasla daha fazladır (bkz. bölüm 4.8). İngiltere veritabanını kullanan epidemiyolojik bir çalışmada, tibolon ile ilişkili VTE riski, konvansiyonel HRT ile ilişkili riskten daha düşüktür, ancak kadınların sadece az bir kısmı tibolonun mevcut kullanıcılarıdır ve kullanmayanlarla karşılaştırıldıklarında riskte ufak bir artış göz ardı edilemez.
- Bilinen trombofilik durumu olan hastalar artan VTE riski taşımaktadırlar ve HRT veya tibolon bu riski artırabilir. Bundan dolayı bu hastalarda HRT kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
- Genellikle VTE için kabul edilen risk faktörleri, östrojen kullanımı, ileri yaş, major ameliyat, uzamış immobilizasyon, obezite ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$), gebelik/lohusalık dönemi, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kanserdir. VTE’de variköz damarların muhtemel rolü konusunda fikir birliği yoktur. Tüm operasyon sonrası hastalarda olduğu gibi, cerrahiye takip eden VTE’yi önlemek için profilaktik ölçümlere ihtiyaç duyulabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Uzamış immobilizasyon, elektif cerrahi sonrası ise HRT veya tibolonun geçici olarak 4-6 hafta öncesinden kesilmesi düşünülmelidir. Tedaviye, hasta tamamen hareketli hale geçmeden başlanmamalıdır.
- Eğer bir kadının kişisel VTE öyküsü yoksa fakat birinci dereceden bir yakınında genç yaşta tromboz öyküsü varsa, tüm kayıtları içeren dikkatli bir anamnez sonrası tarama önerilebilir (tarama ile sadece trombofilik defektlerin oranı belirlenir). Aile üyelerinde trombozdan ayrılan bir trombofilik defekt saptanmışsa veya defekt “şiddetli” (örn: antitrombin, protein S veya protein C eksiklikleri veya defektlerin kombinasyonu) ise HRT veya tibolon kontrendikedir.
- Antikoagülan tedavi almakta olan kadınlarda, HRT veya tibolon kullanımının fayda-risk durumu dikkatle değerlendirilmelidir.
- 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, kombine östrojen-progestojen veya sadece östrojen HRT’si alan, mevcut koroner arter hastalığı olan ya da olmayan kadınlarda miyokard infarktüsüne karşı koruma olduğuna dair bir kanıt yoktur. GPRD kullanılan bir epidemiyolojik çalışmada, menopoz sonrası tibolon alan kadınlarda miyokard infarktüsüne karşı koruma olduğuna dair herhangi bir kanıt rastlanmamıştır.

İskemik inme

- Tibolon iskemik inme riskini, tedavinin birinci yılından itibaren artırır (bkz. bölüm 4.8). Tedavi başlangıcındaki inme riskiyle hastanın yaşı arasında güçlü bir ilişki bulunduğundan tibolonun bu etkisi, ileri yaşlarda daha fazladır.

Diğer durumlar

- LIVIAL kontraseptif amaçlı kullanım için değildir.
- LIVIAL 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 trigliserit ve lipoprotein(a) seviyeleri ayrıca düşmüştür. Toplam kolesterol ve VLDL-kolesterol seviyelerindeki düşüş doza-bağımlı değildir. LDL-kolesterol seviyeleri değişmemiştir. Bu bulguların klinik anlamı henüz bilinmemektedir.
- Östrojenler sıvı retansiyonuna neden olabilir, bu nedenle kalp ya da böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatle gözlenmelidir.
- Önceden hipergliseridemisi 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.
- LIVIAL ile tedavi tiroit bağlayıcı globulinde (TBG) ve toplam T4'de az miktarda düşüşe neden olmaktadır. Toplam T3 düzeyleri değişmemektedir. LIVIAL ile seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düşerken, kortikoit bağlayıcı globulin (KBG) ve kortizol etkilenmemektedir.
- HRT kullanımı kognitif fonksiyonları iyileştirmez. Olası demans riskinin, 65 yaşından sonra sürekli kombine veya sadece östrojen HRT kullanmaya başlayan kadınlarda arttığına işaret eden bazı kanıtlar elde edilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün 100.0 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

LIVIAL kandaki fibrinolitik aktiviteyi artırabildiğinden, antikoagülanların etkisini güçlendirmesi olasıdır. Böyle bir etkileşim, varfarinle gösterilmiştir. LIVIAL ve antikoagülanların eşzamanlı olarak kullanılması sırasında ve özellikle LIVIAL tedavisine başlarken ve son verilirken dikkatli olmak gerekir. Gerekirse varfarin dozu ayarlanmalıdır.

Tibolon ile farmakokinetik etkileşimleri içeren bilgiler sınırlıdır. Birlikte verilen tibolonun, bir sitokrom P450 3A4 substratı olan midazolam farmakokinetiğini orta derecede etkilediği, bir *in vivo* çalışmada gösterilmiştir. Bu bulgu temel alındığında diğer CYP3A4 substratları ile ilaç etkileşimleri beklenebilir.

Barbitüratlar, karbamazepin, hidantoinler ve rifampisin gibi CYP3A4'ü tetikleyen bileşenler, tibolonun metabolizmasını artırabilir ve bu durum terapötik etkinliğini etkiler.

St. John's wort (*Hypericum Perforatum*) içeren bitkisel ilaçlar CYP3A4 yoluyla östrojenlerin ve progesteronların metabolizmasını indükleyebilir. Klinik olarak, östrojenlerin ve progesteronların artan metabolizması, rahmin kanama profilinde değişikliklere ve etkinin azalmasına neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışmaları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışmaları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur. LIVIAL bir kontraseptif değildir. Son adet üzerinden 12 aydan daha kısa bir süre geçmiş ise ya da 50 yaş altındaysa gebeliği önlemek için ilave yöntemlere ihtiyaç olabilir.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

LIVIAL, laktasyon sırasında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği /Fertilite

Hormonal özellikleri nedeniyle hayvan çalışmalarında LIVIAL'ın anti-fertilite aktiviteleri görüşmüştür (Bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LIVIAL'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 LIVIAL (1.25 veya 2.5 mg) alan 4079 kadında ve plasebo alan 3476 kadın üzerinde istenmeyen etkiler anlatılmaktadır. Bu çalışmalardaki tedavi süresi 2 ay ile 4.5 yıl arasında değişmektedir. Söz konusu etkilerden bu çalışmalar sırasında LIVIAL kullanan hastalarda, plasebo verilenlere kıyasla istatistik anlam taşıyacak şekilde daha sık bildirilenler, Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. LIVIAL'in istenmeyen etkileri

Sistem organ sınıfı	Yaygın >%1, <%10	Yaygın olmayan >%0.1, <%1	Seyrek >%0.01, <%0.1
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Ödem**	
Gastrointestinal hastalıklar	Alt abdominal ağrı	Abdominal rahatsızlık**	
Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları	Anormal kıllanma	Akne	Pruritus (kaşıntı)**
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Vajinal akıntı Endometrium duvarının kalınlaşması Postmenopozal kanama Memede hassasiyet Genital kaşıntı Vajinal kandidiyazis Vajinal kanama Pelvik ağrı Servikal displazi Genital akıntı Vulvovajinitis	Memede rahatsızlık hissi Mantar enfeksiyonu Vajinal mikoz Meme başında ağrı	
Araştırmalar/Laboratuvar tetkikleri	Vücut ağırlığının artması Anormal servikal smear*		

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

**Bu istenmeyen etkiler pazarlama sonrası gözlemleri sırasında tanımlanmıştır. Sıklık kategorisi ilgili klinik çalışmalara dayanarak tahmin edilmiştir.

Pazardaki kullanımında bu yan etkilerin yanı sıra baş dönmesi, döküntü, seboreik dermatöz, baş ağrısı, migren, görme bozuklukları (bulanık görme dahil), depresyon, kas- iskelet sisteminde eklem ağrısı veya kas ağrısı gibi etkiler ve karaciğer fonksiyon parametrelerinde değişiklikler; gibi başka istenmeyen etkiler de görülmüştür.

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar:

Seyrek: Meme kanseri riski

- 5 yıldan fazla kombine östrojen-progestojen tedavisi alan kadınlarda meme kanseri teşhisi konma riskinin 2 kattan fazla olduğu bildirilmiştir.
- Sadece östrojen ve tibolon tedavisi alan kullanıcılarda herhangi bir risk artışı, östrojen-progestojen kombinasyonu kullanıcılarına kıyasla oldukça düşüktür.
- Risk seviyesi kullanım süresine bağlıdır (bkz. bölüm 4.4).
- En geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmanın sonuçları (MWS) sunulmaktadır.

Tablo 2. MWS (Million Women Study) – 5 yıl kullanım sonrası beklenen ilave meme kanseri riski

Yaş aralığı (yıl)	5 yıl üzeri hiç HRT kullanmayan 1000 kişide ilave vakalar*2	Risk oranı ve %95 GA (Güven Aralığı)#	5 yıl üzeri HRT kullanan 1000 kişide ilave vakalar (%95 GA)
Sadece östrojen içeren HRT			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Kombine östrojen-progestojen			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
Tibolon			
50-65	9-12	1.3	3 (0-6)
#Tüm risk oranı. Risk oranı, sabit değildir ancak kullanım süresinin artmasıyla yükselecektir.			

2 *Gelişmiş ülkelerdeki temel insidans oranlarından alınmıştır.

Çok seyrek: Endometrium kanseri riski

Menopoz sonrası rahmi olan kadınlar

Endometrium kanseri riski, HRT veya tibolon kullanmayan, rahmi olan her 1000 kadının 5'inde mevcuttur.

Kadınlara yönelik plasebo-kontrollü, randomize bir çalışmada; endometrium anormalliklerine yönelik tarama çalışmanın başlangıcında yapılmamış olduğundan klinik uygulamayı yansıtmış ve en yüksek endometrium kanseri riskini belirlemiştir (LIFT çalışması, yaş ortalaması 68). Bu çalışmada 2.9 yıl devam eden tedavi sonunda plasebo verilmiş hastalarda endometrium kanseri tanısı, plasebo verilmiş olan hastalarda (n = 1773) hiç konulmamış; LIVIAL kullanan kadınların (n = 1746) ise 4'ünde konulmuştur. Bunun anlamı, söz konusu çalışmada 1 yıl süreyle LIVIAL kullanan her 1000 kadında endometrium kanseri gelişen ilave olgu sayısının 0.8 olduğudur (bkz. bölüm 4.4).

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: İskemik inme riski

- İskemik inme bağıl riski, kullanım süresi veya yaşa bağlı değildir, ancak tedavi başlangıcındaki risk yaş ile önemli ölçüde ilişkili olduğundan, HRT veya tibolon kullanan kadınlarda tüm iskemik inme riski yaş ile artacaktır (bkz. bölüm 4.4).
- 2.9 yılda tamamlanan, ortalama 68 yaşındaki kadınların katıldığı, kontrollü, randomize bir çalışmada; 1.25 mg LIVIAL kullanan kadınlardaki inme riskinin, plasebo verilenlerdekine 2.2 katı (sırasıyla 28/2249 ve 13/2257) olduğu ve inmelerin %80'inin iskemik karakter taşıdığı bildirilmiştir.
- Tedavi başlangıcındaki inme riski yaşa şiddetle bağlıdır. 5 yıl içerisindeki inme insidansının 50-59 ve 60-69 yaşındaki kadınlarda sırasıyla 3/1000 ve 11/1000 olduğu hesaplanmıştır.
- 5 yıl süreyle LIVIAL kullanan kadınlarda ilave vakaların sayısının, 50-59 ve 60-69 yaşındaki kadınlarda sırasıyla 4/1000 ve 13/1000 olması beklenebilir.

Östrojen ve östrojen-progestojen tedavisiyle bağlantılı olarak bildirilen diğer advers reaksiyonlar:

Over kanseri Tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestojen HRT kullanımı, over kanseri tanısı alma riskinde hafif bir yükselme ile ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.4). 52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta-analizde, halihazırda HRT kullanan kadınlarda HRT'yi hiç kullanmamış kadınlar ile (RR 1.43, %95 CI 1.31-1.56) karşılaştırıldığında over kanser riskinde artış bildirilmiştir. 50 -54 yaş aralığında 5 yıl süreyle HRT kullanan kadınlar için bu sayı her tedavi alan 2000 hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile sonuçlanmaktadır. HRT kullanmayan 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 5 yıllık bir süreçte 2000 kadından 2'sine over kanseri teşhisi konulması beklenmektedir.

5 yıl HRT kullanımı MWS (Million Women Study) çalışmasında, 2500 kullanıcıda ekstra 1 vaka ile sonuçlanmıştır.

Bilinmiyor: 65 yaş üzeri olası demans (bkz. bölüm 4.4)

Vasküler hastalıkları:

Seyrek: venöz tromboembolizm

HRT, venöz tromboembolizm (VTE) bağlı gelişme riskinin, örneğin derin venöz tromboz veya akciğer embolisi; 1.3-3 kat artışı ile ilişkilidir. Benzer bir olayın meydana gelmesi, HRT kullanımının ilk yılında daha fazladır (bkz. bölüm 4.4).

WHI çalışmasının sonuçları aşağıda sunulmuştur:

Tablo 3. WHI Çalışması – 5 yıldan fazla kullanımda ilave VTE riski

Yaş aralığı (yıl)	5 yıldan fazla plasebo kolundaki 1000 kadının insidansı	Risk oranı ve %95 GA	Her 1000 HRT kullanıcısı için ilave kişiler
Sadece oral östrojen*4			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Oral kombine östrojen-progestojen			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

4 *Rahmi olmayan kadınlardaki çalışma

Bilinmiyor: Koroner arter hastalığı

Koroner arter hastalığı riski, 60 yaş üzeri kombine östrojen-progestojen HRT kullanıcılarında hafifçe artmıştır (bkz. bölüm 4.4). Tibolon ile miyokard infarktüsü riskinin, diğer HRT'ler ile olan riskten farklı olduğunu gösteren herhangi bir kanıt mevcut değildir.

Gastrointestinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Safra kesesi hastalığı

Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları:

Bilinmiyor: kloazma, eritema multiforme, eritema nodozum, vasküler purpura

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tibolonun hayvanlardaki akut toksisitesi çok düşüktür. Bu nedenle 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

Farmakoterapötik grup: Östrojen hormonu ilaçları – diğer östrojenler
ATC kodu: G03CX01

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

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

LIVIAL'in klinik çalışma bilgisi

- Östrojen eksikliği semptomlarında rahatlama
 - Menopoz semptomlarındaki rahatlama genellikle tedavinin ilk bir kaç haftasında görülür.
- Endometriyum ve kanamaya etkisi
 - LIVIAL ile tedavi edilen hastalarda endometrium hiperplazisi ve endometrium kanseri görüldüğünden söz eden yayınlar vardır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).
 - 12 ay sonunda 2.5 mg LIVIAL 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 sürdüğü görülmektedir. HRT kesildikten sonra, kemik kütlesi tedavi görmemişlerdekine benzer hızla kaybolmaktadır.
 - LIVIAL, LIFT çalışmasında, yaş ortalaması 68 olan kadınlarda 3 yıllık tedavi süresince görülen yeni omur kırıklarının sayısını, plaseboya kıyasla azaltmıştır

(ITT analizi: plaseboya kıyasla LIVIAL'e eşlik eden olasılık oranı 0.57; %95 güven aralığında [0.42-0.78]).

- 2 yıl devam eden LIVIAL 2.5 mg tedavisinden sonra belkemiği kemik mineral yoğunluğundaki (BMD) artış, 2.6 ± 3.8 olmuştur. Tedavi sırasında bel bölgesindeki BMD'nin korunabildiği ya da artırılabilirdiği kadınların oranı %76'dır. İkinci bir çalışma bu sonuçları doğrulamaktadır.
 - LIVIAL 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 ± 3.9 ve 1.7 ± 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 ± 5.1 ve 2.9 ± 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 LIVIAL alan kadınlarda mamografik yoğunluğun artmadığı görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Ağız yoluyla uygulamayı takiben tibolon hızlı ve büyük ölçüde absorbe edilmektedir. Gıda tüketiminin absorpsiyon süresi üzerine önemli bir etkisi yoktur.

Dağılım/Biyotransformasyon:

Hızlı metabolizmasına bağlı olarak tibolonun plazma düzeyi çok düşüktür. Plazmadaki tibolon $\Delta 4$ -izomerinin düzeyleri de çok düşüktür, bu nedenle bazı farmakokinetik özellikler belirlenmemektedir. 3α -OH ve 3β -OH-metabolitlerin maksimum plazma seviyeleri daha yüksektir. Ama birikme meydana gelmemektedir.

Tablo 4. LIVIAL 2.5 mg'ın farmakokinetik parametreleri

	tibolon		3 α -OH metaboliti		3 β -OH metaboliti		$\Delta 4$ -izomeri	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
C _{maks} (ng/ml)	1.37	1.72	14.23	14.15	3.43	3.75	0.47	0.43
C _{ortalama}	-	-	-	1.88	-	-	-	-
T _{maks} (saat)	1.08	1.19	1.21	1.15	1.37	1.35	1.64	1.65
T _{1/2} (saat)	-	-	5,78	7.71	5.87	-	-	-
C _{min} (ng/ml)	-	-	-	0.23	-	-	-	-
EAA ₀₋₂₄ (ng/ml/saat)	-	-	53.23	44.73	16.23	9.20	-	-

SD = tek doz; MD = çoklu doz

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Tibolon ve metabolitlerinin farmakokinetik parametreleri böbrek fonksiyonlarından etkilenmez.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvan çalışmalarında 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 (bkz. bölüm 4.6). 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

Mısır nişastası
Magnezyum stearat
Askorbil palmitat
Laktoz

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

LIVIAL 2.5 mg tabletler; şeffaf polivinil klorür filminden üretilmiş bastırmalı paketlerde ve tabletlerle temas eden tarafında ısı kapağıyla kapatılmış bir kaplamaya sahip renkli alüminyum folyolar içerisinde paketlenmiştir. Ambalajlar 2.5 mg tibolon içeren, 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 Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

- 8. RUHSAT NUMURASI**
168/41
- 9. İLK RUHSAT TARİHİ**
22.03.1994
- 10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**