

LIVIAL®
(Tibolona)

LPI-OG8471-012012

LIVIAL® 2.5 mg Tabletas

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Livial®, 2.5 mg Tabletas

2. COMPOSICIÓN CUALI CUANTITATIVA

Cada tableta contiene 2.5 mg de tibolona

Para excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Tableta.

Tabletas blancas, redondas y planas con bordes biselados y un diámetro de 6 mm, codificadas "MK" sobre "2" en un lado y "Organon" en el otro lado.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas:

- Tratamiento de los síntomas por deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, un año después del inicio de la menopausia.

4.2. Posología y metodo de administración:

La dosis es de un comprimido por día. No se requiere ajuste de la dosis para mujeres ancianas. Los comprimidos deben ingerirse con agua u otra bebida, preferentemente a la misma hora del día.

Para iniciación y continuación del tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se deberá utilizar la dosis efectiva mínima durante la duración mínima (también ver sección 4.4).

No se deberá agregar un progestágeno por separado al tratamiento con LIVIAL®.

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

Comienzo del tratamiento con LIVIAL®: Las mujeres que experimentan menopausia natural deberán iniciar el tratamiento con LIVIAL® por lo menos 12 meses después de su última menstruación (sangrado) natural. En el caso de menopausia quirúrgica, el tratamiento con LIVIAL® puede comenzar inmediatamente.

Cualquier sangrado irregular/inesperado, sea durante la terapia de reemplazo hormonal o sin ella, deberá ser investigado para excluir malignidad antes de iniciar LIVIAL® (ver sección 4.3).

Cambio de una fórmula de terapia de reemplazo hormonal (TRH) combinado secuencial o continuo: Si se cambia de un preparado de TRH secuencial, el tratamiento con LIVIAL® deberá iniciarse el día posterior a la finalización del régimen anterior. Si se cambia de un preparado de TRH combinado continuo, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Dosis omitidas: Una dosis omitida debe ingerirse tan pronto se note la omisión, a menos que hayan pasado más de 12 horas. En este último caso, la dosis omitida deberá ser saltada y la próxima dosis deberá ingerirse a la hora habitual. La omisión de una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado inesperado o manchado.

4.3. Contraindicaciones:

- Embarazo y lactancia.
- Conocimiento, antecedentes o sospecha de cáncer de mama. LIVIAL® aumentó el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en una prueba controlada con placebo.

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

- Conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes (por ej., cáncer de endometrio).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Antecedentes o presencia de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) .
- Desórdenes trombofílicos conocidos (p.ej., Deficiencia de proteína C, proteína S, o antitrombina, ver sección 4.4).
- Antecedentes de tromboembolismo arterial (por ej., angina, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio).
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras no se normalicen las pruebas de la función hepática.
- Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Porfiria

4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso:

Para todas las mujeres la decisión de prescribir LIVIAL® debe fundamentarse en la evaluación de los riesgos generales de la paciente y en particular para las mujeres mayores de 60 años, se considerará el riesgo de accidente cerebrovascular.

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, sólo se deberá iniciar LIVIAL® para los síntomas que afectan adversamente la calidad de vida. En todos los casos, se deberá realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios por lo menos una vez al año y se deberá continuar con LIVIAL® sólo en la medida en que el beneficio sea superior al riesgo.

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

Los riesgos de accidente cerebrovascular, cáncer de mama y en mujeres con útero intacto, el riesgo de cáncer de endometrio (ver más abajo y sección 4.8) para cada mujer deberá ser evaluado cuidadosamente, a la luz de sus factores de riesgo individuales y teniendo en cuenta la frecuencia y las características de ambos cánceres y los accidentes cerebrovasculares, en términos de su respuesta al tratamiento, morbilidad y mortalidad.

La evidencia con respecto a los riesgos asociados con la terapia de reemplazo hormonal o Tibolona en el tratamiento de menopausia prematura es limitada. Debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, sin embargo, el balance de beneficios y riesgos para estas mujeres debe ser más favorable que en mujeres mayores.

Examen médico/seguimiento

- Antes de iniciar o reinstaurar la TRH o tibolona, se deberá realizar una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (incluyendo el pélvico y mamario) deberá ser orientado por dichos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos, cuya frecuencia y naturaleza se adaptarán a cada mujer. Se deberá informar a la paciente acerca de qué cambios en las mamas deberá informar a su médico o enfermera (ver a continuación, 'Cáncer de mama').

Investigaciones, incluyendo herramientas apropiadas de imagen, p.ej., mamografía, deberán realizarse de acuerdo con las prácticas de tamizaje actualmente aceptadas, modificadas según las necesidades clínicas de la paciente.

Condiciones que requieren supervisión

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

- Si cualquiera de las siguientes condiciones aparece, ha ocurrido anteriormente, y/o se ha agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente deberá ser supervisada cuidadosamente. Se deberá tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con LIVIAL®, en particular:
 - Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
 - Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos
 - Factores de riesgo para tumores estrógeno-dependientes, por ej. antecedente familiar en primer grado para cáncer de mama
 - Hipertensión
 - Trastornos hepáticos (por ej., adenoma hepático)
 - Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
 - Colelitiasis
 - Migraña o cefalea (severa)
 - Lupus Eritematoso Sistémico
 - Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante)
 - Epilepsia
 - Asma
 - Otoesclerosis

Razones para la inmediata interrupción del tratamiento:

El tratamiento deberá ser interrumpido en el caso de descubrirse una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Cefalea tipo migrañosa de comienzo reciente

Hiperplasia endometrial y carcinoma

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

- Los datos disponibles a partir de pruebas clínicas controladas, aleatorizadas son conflictivos, sin embargo, los estudios observacionales han informado consistentemente mayor riesgo de cáncer de endometrio en mujeres que utilizaban LIVIAL® en la práctica clínica normal (Ver también sección 4.8). En estos estudios, el riesgo aumentaba con el mayor tiempo de uso. La tibolona aumenta el espesor de la pared endometrial, medido por ultrasonografía transvaginal.
- Durante los primeros meses de tratamiento puede ocurrir sangrado inesperado y manchado (Ver sección 5.1). Se deberá recomendar a las mujeres que informen cualquier sangrado inesperado o manchado si éste aún persiste después de 6 meses de tratamiento, si comienza después de este período, o si continúa después de haber interrumpido el tratamiento. La mujer deberá ser remitida para un estudio ginecológico, el cual probablemente incluya una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

Cáncer de mama

- La evidencia con respecto a la asociación de tibolona con cáncer de mama no es concluyente. El estudio del Millón de Mujeres (MWS por sus siglas en inglés), ha identificado un aumento del riesgo de cáncer de mama en asociación con el uso de la dosis de 2.5 mg. El riesgo se torna evidente a los pocos años de uso y aumenta con la duración del tratamiento, pero vuelve a los valores basales pocos años (como máximo 5) después de interrumpir el tratamiento, ver sección 4.8. Estos resultados no pudieron ser confirmados en un estudio que utilizó la base de datos de investigación de práctica general (GPRD, por sus siglas en inglés).

Cáncer Ovárico

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

- El cáncer ovárico es mucho más raro que el cáncer de seno. El uso a largo plazo (al menos 5-10 años) de productos de solo estrógeno para la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha sido asociada con un riesgo ligeramente incrementado de cáncer de ovario (Ver sección 4.8). Algunos estudios incluyendo el estudio de la Iniciativa Sanitaria de las Mujeres (WHI, por sus siglas en inglés) sugieren que el uso a largo plazo de productos combinados para la terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede conferir un riesgo similar o ligeramente menor (ver sección 4.8). En el estudio del Millón de Mujeres se evidenció que el riesgo relativo del cáncer ovárico con el uso de tibolona fue similar al riesgo asociado con el uso de otros tipos de TRH.

Tromboembolismo venoso

- La TRH con estrógenos o con estrógenos-progestágenos está asociada con un riesgo de 1.3-3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de dicho evento es más probable durante el primer año de la TRH que después del primer año (Ver sección 4.8). En un estudio epidemiológico utilizando una base de datos del Reino Unido, el riesgo de TEV en asociación con tibolona fue menor que el riesgo asociado con la TRH convencional, pero solo una pequeña proporción de mujeres fueron usuarias actuales de tibolona y un pequeño incremento en el riesgo comparado con el no uso no puede excluirse.
- Las pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen riesgo incrementado de TEV y la TRH o la tibolona pueden contribuir a este riesgo. La TRH está por tanto contraindicada en estos pacientes (Ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada,

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), período de embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES), y cáncer. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV. Como en todos los pacientes postoperatorios, deben considerarse medidas profilácticas para prevenir el TEV después de cirugía. Si se anticipa inmovilización prolongada después de cirugía electiva, se recomienda la suspensión transitoria de la TRH 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no deberá reiniciarse hasta que la mujer se movilice completamente.

- En mujeres que no tienen historia personal de TEV pero con un pariente de primer grado que tenga una historia de trombosis a temprana edad, la revisión médica puede ser ofrecida después de una cuidadosa asesoría según sus limitaciones (solo una proporción de defectos trombofílicos son identificados por revisión médica). Si se identifica un defecto trombofílico, el cual se segrega con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es "severa" (p.ej., deficiencias de antitrombina, proteína S, o proteína C o una combinación de defectos) la TRH o la tibolona están contraindicadas.
- Las mujeres que están en tratamiento anticoagulante requieren consideración cuidadosa del riesgo-beneficio del uso de TRH o tibolona.
- Si se desarrolla TEV después de iniciar la terapia, el medicamento deberá ser discontinuado. Debe advertirse a las pacientes que contacten a sus médicos inmediatamente cuando sospechen algún síntoma potencial de tromboembolismo (por ej. edema súbito de una pierna, dolor torácico de inicio súbito, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (CAD, por sus siglas en inglés)

- No hay evidencia a partir de pruebas controladas aleatorizadas de protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin CAD existente quienes reciben TRH combinada, estrógeno-progestágeno o

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

solo progestágeno. En un estudio epidemiológico utilizando el GPRD no se encontró evidencia de protección contra el infarto del miocardio en mujeres postmenopáusicas que recibieron tibolona.

Accidente cerebrovascular Isquémico

- La tibolona aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular desde el primer año de tratamiento (ver sección 4.8). El riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fuertemente de la edad, de manera que el efecto de la tibolona es mayor a una edad más avanzada.

Otras condiciones

- Las pacientes con problemas raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa Lapp, o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.
- LIVIAL® no debe ser utilizado como anticonceptivo.
- El tratamiento con LIVIAL® produce una marcada disminución dosis-dependiente en los niveles de colesterol HDL (desde -16.7% con una dosis de 1.25 mg hasta -21.8% para la dosis de 2.5 mg después de 2 años). Los triglicéridos totales y los niveles de lipoproteína(a) también se reducen. La disminución en los niveles de colesterol total y C-VLDL no fue dosis-dependiente. Los niveles de C-LDL no cambiaron. La implicación clínica de estos hallazgos no se conoce.
- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto las pacientes con disfunción cardíaca o renal deberán ser observadas cuidadosamente.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deberán ser seguidas cuidadosamente durante el reemplazo estrogénico o la TRH, debido a que con la terapia con estrógenos en esta condición se han informado casos

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

raros de aumentos importantes de los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis.

- El tratamiento con LIVIAL® produce un descenso mínimo de los niveles de la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) y T4 total. Los niveles de T3 no se modifican. LIVIAL® reduce el nivel de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), mientras que los niveles de la globulina transportadora de corticoide (CBG) y de cortisol circulante no se ven afectados.
- El uso de la TRH no mejora la función cognitiva. Existe cierta evidencia de un aumento del riesgo de posible demencia en mujeres que comienzan a utilizar TRH combinada continua o de solo estrógenos después de la edad de 65 años.

4.5. Interacción Con Otros Productos Medicinales Y Otras Formas De Interacción:

Debido a que LIVIAL® puede aumentar la actividad fibrinolítica de la sangre, puede intensificar el efecto de los anticoagulantes. Este efecto ha sido demostrado con la warfarina. Por lo tanto, deberá controlarse el uso simultáneo de LIVIAL® y anticoagulantes, en especial cuando se inicia o descontinúa el tratamiento concomitante con LIVIAL®. La dosis de warfarina debe ser ajustada, si es necesario.

Hay información limitada en cuanto a interacciones farmacocinéticas con tibolona. Un estudio *in vivo* demostró que el uso simultáneo de tibolona afecta en grado moderado la farmacocinética del sustrato del midazolam para la 3A4 del citocromo P450. Sobre esta base, se podrían esperar interacciones farmacológicas con otros sustratos de la CYP3A4.

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

Los compuestos inductores del CYP3A4 tales como, barbituratos, carbamazepina, hidantoinas y rifampicina pueden aumentar el metabolismo de la tibolona y por tanto afectar su efecto terapéutico.

Las preparaciones herbales que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos y progestágenos vía CYP3A4. Clínicamente, un metabolismo incrementado de estrógenos y progestágenos puede llevar a un efecto disminuido y cambios en el perfil de sangrado uterino.

4.6. Embarazo y periodo de lactancia:

LIVIAL® está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Si durante el uso de LIVIAL® se produce un embarazo, el tratamiento deberá ser interrumpido inmediatamente. No existen datos clínicos disponibles sobre exposición durante el embarazo para LIVIAL®. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos se desconoce.

LIVIAL® está contraindicado durante la lactancia (Ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para manejar y operar maquinaria:

No se conoce ningún efecto de LIVIAL® sobre el estado de alerta y la concentración.

4.8. Efectos indeseables:

Esta sección describe los efectos indeseables que se registraron en 21 estudios controlados con placebo (incluido el estudio LIFT) en 4079 mujeres que recibieron dosis terapéuticas (1,25 ó 2,5 mg) de LIVIAL® y 3476 mujeres que recibieron placebo. La duración del tratamiento en estos estudios osciló entre 2 meses y 4,5

LIVIAL®
(Tibolona)

LPI-OG8471-012012

años. La tabla 1 muestra los efectos indeseables que ocurrieron con significancia estadística más frecuentemente con LIVIAL® que con placebo.

Tabla 1 Efectos indeseables de Livial®.

Clase de sistema orgánico	Comunes >1%, < 10%	Poco comunes >0.1%, <1%
Desórdenes gastrointestinales	Dolor abdominal bajo	
Desórdenes de piel y tejidos subcutáneos	Crecimiento anormal de pelo	Acné
Desórdenes del sistema reproductivo y las mamas	Secreción vaginal, Hipertrofia endometrial Hemorragia posmenopáusica Sensibilidad en las mamas Prurito genital Candidiasis vaginal Hemorragia vaginal Dolor pélvico Displasia cervical Secreción genital Vulvovaginitis	Incomodidad mamaria Infección micótica Micosis vaginal Dolor en el pezón
Investigaciones	Aumento de peso Citología cervical anormal*	

**LIVIAL®
(Tibolona)****LPI-OG8471-012012**

* La mayoría fueron cambios benignos. La patología cervical (carcinoma cervical) no se incrementó con LIVIAL®, en comparación con placebo.

En el uso en el mercado se observaron otros efectos indeseables, como: mareos, erupción, prurito, dermatosis seborreica, cefalea, migraña, trastornos de la visión (incluyendo visión borrosa), malestar gastrointestinal, depresión, edema, efectos sobre el sistema musculoesquelético como artralgia o mialgia y cambios en los parámetros de la función hepática.

Riesgo de Cáncer de Mama

- Un riesgo incrementado de una a dos veces de tener un diagnóstico de cáncer de mama es reportado en mujeres que toman terapia combinada de estrógeno-progestágeno por más de 5 años.
- Cualquier riesgo incrementado en usuarias de terapia de solo estrógenos y tibolona es substancialmente menor que el visto en usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno.
- El nivel de riesgo es dependiente de la duración del tratamiento (ver sección 4.4).
- Se presentan los resultados del estudio epidemiológico más grande (MWS),

Tabla 2 Estudio del millón de Mujeres (MWS) – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de uso.

Rango de edad (años)	Casos adicionales por cada 1000 no- usuarias de TRH por un periodo de 5 años. *2	Relación de riesgo & 95%CI#	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de TRH por un periodo de 5 años (95%CI)
TRH de solo estrógeno			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Estrógeno-progestágeno combinado			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
Tibolona			

LIVIAL®
(Tibolona)

LPI-OG8471-012012

50-65	9-12	1.3	3 (0-6)
#Relación de Riesgo total. La relación de riesgo no es constante, pero incrementará con el incremento en la duración del tratamiento.			

Riesgo de Cáncer Endometrial

El riesgo de cáncer endometrial es de cerca de 5 por cada 1000 mujeres con un útero intacto que no están utilizando TRH o tibolona.

El estudio controlado con placebo, aleatorizado que incluyó mujeres que no habían sido tamizadas para anomalías endometriales al inicio, y por lo tanto reflejaban la práctica clínica, identificó el mayor riesgo de cáncer endometrial (estudio LIFT, edad media 68 años). En este estudio, no se diagnosticaron casos de cáncer de endometrio en el grupo placebo (n=1,773) después de 2,9 años, comparado con 4 casos de cáncer endometrial en el grupo de Livial® (n=1,746). Esto corresponde a un diagnóstico de 0.8 casos adicionales de cáncer endometrial en cada 1000 mujeres que usaron LIVIAL® por un año en este estudio.

Riesgo de Accidente cerebrovascular isquémico

- El riesgo relativo de accidente cerebrovascular no es dependiente de la edad o del tiempo de uso, pero como la línea base del riesgo es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo total del accidente cerebrovascular isquémico en mujeres que usan TRH o tibolona incrementará con la edad, ver sección 4.4.
- Un estudio controlado aleatorizado de 2.9 años ha estimado un aumento de 2.2 veces en el riesgo de ACV en mujeres (edad media 68 años) que usaron Livial® a dosis de 1.25 mg (28/2249) comparado con placebo (13/2257). La mayoría (80%) de los ACVs fueron isquémicos.

**LIVIAL®
(Tibolona)****LPI-OG8471-012012**

- El riesgo basal de ACV depende fuertemente de la edad. Por lo tanto, la incidencia basal en un período de 5 años se estima en 3 por 1000 mujeres de 50-59 años y 11 por 1000 mujeres de 60-69 años.
- Para mujeres que usaron Livial® por 5 años, el número de casos adicionales se esperaría en cerca de 4 por 1000 usuarias de 50-59 años de edad y 13 por 1000 usuarias de 60-69 años.

Otras reacciones adversas han sido reportadas en asociación con estrógenos y el tratamiento con estrógenos-progestágenos:

- El uso a largo plazo de solo estrógenos y TRH combinada de estrógeno-progestágeno ha estado asociado con un riesgo ligeramente incrementado de cáncer de ovario. En el estudio del Millón de Mujeres, 5 años de TRH resultaron en 1 caso extra por 2500 usuarias. Este estudio mostró que el riesgo relativo para el cáncer de ovario con tibolona fue similar al riesgo con otros tipos de TRH.
- La TRH está asociada con un riesgo relativo incrementado de 1.3-3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), p.ej., trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de dicho evento es más probable en el primer año de uso de TRH (ver sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI:

Tabla 3 Estudios WHI - Riesgo adicional de TEV después de un periodo de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el brazo placebo después de 5 años	Relación de riesgo y 95%CI	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de TRH
Solo estrógeno oral*4			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Estrogeno-Progestágeno combinados orales			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

4 *Estudio en mujeres sin utero

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

- El riesgo de enfermedad arterial coronaria está ligeramente aumentado en usuarias de TRH combinada estrógeno-progestágeno alrededor de la edad de 60 (ver sección 4.4). No hay evidencia que sugiera que el riesgo de Infarto del miocardio con tibolona sea diferente al riesgo con otra TRH.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Probable demencia sobre la edad de 65 años (ver sección 4.4).

4.9. Sobredosis:

La toxicidad aguda de la tibolona en animales es muy baja. Por lo tanto, no se espera que ocurran síntomas tóxicos, aún cuando sean tomadas varias tabletas simultáneamente. En casos de sobredosis aguda, pueden ocurrir náuseas, vómitos y sangrado vaginal en mujeres. No se conoce un antídoto específico. Puede administrarse tratamiento sintomático si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

5.1. Propiedades Farmacodinámicas:

Código ATC: G03CX01

Luego de la administración oral, la Tibolona se metaboliza rápidamente en tres compuestos, los cuales contribuyen al perfil farmacodinámico de LIVIAL®. Dos de los metabolitos (3α -OH-Tibolona y 3β -OH-Tibolona) tienen actividades estrogénicas, mientras que el tercer metabolito (isómero $\Delta 4$ de la Tibolona) tiene actividades progestagénicas y androgénicas.

Livial® substituye la pérdida de la producción de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, y alivia los síntomas menopáusicos. Livial previene la pérdida ósea después de la menopausia o la ooforectomía.

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

Información de pruebas clínicas de Livial®:

- Alivio de los síntomas de la deficiencia de estrógenos
 - El alivio de los síntomas menopáusicos ocurre generalmente durante las primeras semanas de tratamiento
- Efectos sobre el endometrio y los patrones de sangrado
 - Se han presentado reportes de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en pacientes tratados con Livial® (ver sección 4.4 y 4.8).
 - Se ha reportado amenorrea en 88% de mujeres que usan Livial® en dosis de 2.5 mg diarios después de 12 meses de tratamiento. Sangrado por privación y/o manchado ha sido reportado en 32.6% de las mujeres durante los primeros 3 meses de tratamiento, y en 11.6% de las mujeres después de 11-12 meses de uso
- Prevención de la osteoporosis.
 - La deficiencia de estrógenos en la menopausia se asocia con un aumento del recambio óseo y una disminución de la masa ósea. La protección parece ser efectiva mientras se continúe el tratamiento. Después de la interrupción de la TRH, la masa ósea se pierde a un ritmo similar al de las mujeres no tratadas.
 - En el estudio LIFT, Livial® redujo el número de mujeres (edad media 68 años) con nuevas fracturas vertebrales en comparación con el placebo durante los 3 años de tratamiento (ITT: Livial a placebo odds ratio 0,57; IC del 95% [0,42 a 0,78]) .
 - Después de 2 años de tratamiento con Livial® (2.5 mg), el aumento en la densidad mineral ósea de la columna lumbar (DMO) fue de $2.6 \pm 3.8\%$. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o ganaron DMO en la zona lumbar durante el tratamiento fue del 76%. Un segundo estudio confirmó estos resultados.

**LIVIAL®
(Tibolona)****LPI-OG8471-012012**

- Livial® (2.5 mg) también tuvo un efecto sobre la DMO de cadera. En un estudio, el aumento después de 2 años fue de $0.7 \pm 3.9\%$ en el cuello femoral y $1.7 \pm 3.0\%$ en la cadera total. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o ganaron DMO en la región de la cadera durante el tratamiento fue del 72.5%. Un segundo estudio mostró que el aumento después de 2 años fue de $1.3 \pm 5.1\%$ en el cuello femoral y $2.9 \pm 3.4\%$ en la cadera total. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o ganaron DMO en la región de la cadera durante el tratamiento fue del 84,7%
- Efectos sobre las mamas
 - En estudios clínicos la densidad mamográfica no se incrementó en mujeres tratadas con Livial® comparada con placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas:

Después de la administración oral, la tibolona es rápida y extensamente absorbida. Debido a un rápido metabolismo, los niveles plasmáticos de tibolona son muy bajos. Los niveles plasmáticos del isómero $\Delta 4$ de la tibolona son también muy bajos. Por lo tanto algunos de los parámetros farmacocinéticos no pudieron ser determinados. Los niveles pico plasmáticos de los metabolitos 3α -OH y 3β -OH son mayores, pero su acumulación no ocurre.

Tabla 4 Parámetros farmacocinéticos de Livial® (2.5 mg)

	Tibolona		Metabolito 3α -OH		Metabolito 3β -OH		Isómero $\Delta 4$	
	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 _{promedio}	-	-	-	1.88	-	-	-	-
T _{max} (h)	1.08	1.19	1.21	1.15	1.37	1.35	1.64	1.65

**LIVIAL®
(Tibolona)****LPI-OG8471-012012**

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: Dosis única; MD: Dosis múltiple

La excreción de tibolona se realiza principalmente en forma de metabolitos conjugados (principalmente sulfatados). Parte del compuesto administrado es excretado en la orina, pero la mayoría es eliminado en las heces.

El consumo de alimentos no tiene efectos significativos sobre la extensión de la absorción.

Los parámetros farmacocinéticos para la tibolona y sus metabolitos fueron encontrados independientes de la función renal.

5.3. Datos preclínicos de seguridad:

En estudios realizados en animales, la Tibolona tuvo actividades antifertilidad y de toxicidad embrionaria en virtud de sus propiedades hormonales. La Tibolona no fue teratogénica en ratones y ratas. Se observó potencial teratogénico en conejos con dosis casi abortivas (ver sección 4.6). La Tibolona no es genotóxica en condiciones *in vivo*. Si bien se observó un efecto carcinogénico en ciertas razas de rata (tumores hepáticos) y ratón (tumores en la vejiga), la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS:**6.1. Lista de excipientes:**

Las tabletas de LIVIAL® contienen almidón de papa, estearato de magnesio, ascorbil palmitato y lactosa.

**LIVIAL®
(Tibolona)**

LPI-OG8471-012012

6.2. Incompatibilidades

No aplica

6.3. Vida útil

2 años

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento:

Almacenar en el envase original en su cartón original a 2-25° C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de 2,5 mg de Livial se envasan en paquetes de película transparente de cloruro de polivinilo y papel de aluminio coloreado que contiene un recubrimiento de sellado térmico en el lateral en contacto con los comprimidos. Están disponibles los siguientes tamaños de envases: cajas de cartón que contienen 1 o 3 envases con 28 tabletas blancas, cada una con 2.5 mg de tibolona.

6.6. Instrucciones para uso y manejo

No aplica

7. Presentaciones comerciales: cajas por 28 y 30 tabletas de 2,5 mg.

8. Fecha de revision del texto: Enero de 2023.

(Registro Sanitario INVIMA 2022 M-010397-R2)