



Schering-Plough

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

LIVIAL Comprimidos 2,5 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de tibolona.
Para los excipientes, ver 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, redondos y planos, con bordes biselados y 6 mm de diámetro y con el código "MK" sobre "2" grabado en una cara y "Organon*" en la otra.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas, después de más de un año de la menopausia.
- Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas en el futuro que no toleran otros productos medicinales aprobados para la prevención de la osteoporosis, o tienen contraindicaciones para los mismos.

NOTA:

Para todas las mujeres, la decisión de recetar tibolona deberá basarse en una evaluación de los riesgos generales de la paciente individual y, en especial si son mayores de 60 años, se deberá considerar el riesgo de accidente vascular encefálico (ver puntos 4.4 y 4.8)

4.2 Posología y modo 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 iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se deberá utilizar la dosis mínima eficaz durante el tiempo mínimo (ver también Punto 4.4).

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

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 natural. En el caso de menopausia quirúrgica, el tratamiento con Livial puede comenzar inmediatamente.

Cualquier sangrado genital irregular/no programado, ya sea que reciba o no TH, deberá ser investigado para excluir una neoplasia maligna antes de comenzar el tratamiento con Livial (ver punto 4.3).

Cambio desde un preparado de Terapia Hormonal (TH) secuencial o combinado continuo

Si se cambia desde un preparado de TH secuencial, el tratamiento con Livial deberá iniciarse el día posterior a la finalización del régimen anterior. Si se cambia desde un

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
17 MAR 2009	
Nº Ref.	5859/08
Nº Registro	F-10-550/06
Firma Profesional:	

preparado de TH 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 saltarse y la próxima dosis deberá ingerirse a la hora habitual. La omisión de una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado o manchado genital inesperado.

4.3 Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia.
- Conocimiento, antecedentes o sospecha de cáncer de mama.
- Conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes (por Ej., cáncer de endometrio).
- Sangrado genital sin diagnóstico etiológico establecido.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis de venas profundas, embolia pulmonar) idiopática o presencia de tromboembolia venosa.
- Cualquier antecedente de tromboembolia arterial [por Ej., angina, infarto de miocardio, accidente vascular encefálico (AVE) o ataque isquémico transitorio (AIT)]
- 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 de Livial.
- Porfiria

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

En el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, sólo se deberá iniciar tibolona para los síntomas que afectan adversamente la calidad de vida. En todos los casos **se recomienda usar por el periodo más breve posible**, se deberá realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios por lo menos una vez al año y se deberá continuar con tibolona sólo en la medida en que el beneficio sea superior al riesgo.

Para cada mujer los riesgos de accidente vascular encefálico, de cáncer de mama y, en mujeres con útero *in situ*, de cáncer de endometrio (ver a continuación y punto 4.8) deberán ser evaluados cuidadosamente en términos de su respuesta al tratamiento y morbilidad, a la luz de sus factores de riesgo individuales y teniendo en cuenta la frecuencia y las características de ambos cánceres y del accidente vascular encefálico.

Examen médico/seguimiento

- Antes de iniciar o reinstaurar la TH, se deberá confeccionar una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (incluyendo el ginecológico y el 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 la mama deberán ser informados a su médico o matrona (ver a continuación, 'Cáncer de mama'). Los estudios, incluida la mamografía, deberán realizarse de acuerdo

con las prácticas de tamizaje (*screening*) actualmente aceptadas, modificadas según las necesidades clínicas de la paciente.

Condiciones que requieren supervisión

- Si cualquiera de las siguientes condiciones aparece, ha ocurrido anteriormente, y/o se han 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
 - Antecedentes de trastornos tromboembólicos o factores de riesgo para los mismos (ver más adelante)
 - Factores de riesgo para tumores estrógeno-dependientes, por Ej., 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
 - Otosclerosis

Razones para un inmediato abandono de la terapia:

La terapia deberá ser discontinuada en el caso que una contraindicación sea descubierta y en las siguientes situaciones:

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Cáncer de endometrio

- Los datos disponibles de estudios controlados aleatorizados son contradictorios; sin embargo, los estudios observacionales demostraron consistentemente que las mujeres a las que se receta tibolona en la práctica clínica normal tienen mayor riesgo de diagnóstico de cáncer de endometrio (ver Punto 4.8). En estos estudios, el riesgo aumentaba cuanto mayor era el tiempo de uso. La tibolona aumenta el grosor de la pared endometrial, determinado mediante ecografía transvaginal.
- Durante los primeros meses de tratamiento puede ocurrir sangrado inesperado y manchado inesperado (ver punto 5.1). Se deberá recomendar a las mujeres que informen cualquier sangrado inesperado o manchado inesperado 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 derivada para un estudio ginecológico, el cual probablemente incluya una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

Cáncer de mama

- La evidencia con respecto al cáncer de mama asociado con la tibolona es poco concluyente. El Estudio del Millón de Mujeres (MWS) identificó un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de la dosis de 2,5 mg.

Este riesgo apareció con pocos años de uso y aumentó durante la ingesta, y retornó al nivel basal pocos años (como máximo cinco años) después de interrumpir el tratamiento, ver punto 4.8. Estos resultados no pudieron ser confirmados en un estudio que utilizó la Base de Datos de investigaciones de Médicos Clínicos.

Tromboembolia venosa

- La TH con estrógenos o con estrógenos-progestágenos está asociada con un mayor riesgo relativo de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Un estudio aleatorizado controlado y estudios epidemiológicos hallaron un riesgo 2-3 veces mayor para las usuarias en comparación con las no usuarias. Para las no usuarias se estima que la cantidad de casos de TEV que ocurrirá en un período de 5 años es de alrededor de 3 cada 1000 mujeres de 50-59 años de edad y de 8 cada 1000 mujeres de 60-69 años de edad. Se estima que en las mujeres sanas que utilizan TH durante 5 años, la cantidad de casos adicionales de TEV en un período de 5 años será de 2 a 6 (mejor estimado =4) cada 1000 mujeres de 50-59 años de edad y de 5 a 15 (mejor estimado =9) cada 1000 mujeres de 60-69 años de edad. La aparición de dicho evento es más probable durante el primer año de la TH que después del primer año. Se desconoce si Livial conlleva el mismo nivel de riesgo.
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen antecedentes personales o familiares, obesidad severa (IMC >30 kg/m²) y lupus eritematoso sistémico (LES). No existe consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la TEV.
- Las pacientes con antecedentes de TEV o estados trombofílicos conocidos tienen mayor riesgo de TEV. La TH puede contribuir a este riesgo. Los antecedentes personales o los antecedentes familiares firmes de tromboembolia o de aborto espontáneo recurrente deberán ser investigados para excluir una predisposición trombofílica. Hasta que se haya realizado una evaluación minuciosa de los factores trombofílicos o se haya iniciado tratamiento anticoagulante, el uso de TH en estas pacientes deberá considerarse contraindicado. Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante requieren consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la TH.
- El riesgo de TEV puede aumentar transitoriamente con la inmovilización prolongada, un traumatismo importante o cirugía mayor. Como en todos los pacientes postoperatorios, se deberá prestar rigurosa atención a las medidas profilácticas para prevenir una TEV luego de una cirugía. Cuando la inmovilización prolongada es probable después de una cirugía electiva, en especial cirugía abdominal o cirugía ortopédica de los miembros inferiores, se deberá considerar suspender temporalmente la TH cuatro a seis semanas antes, si es posible. No se deberá reiniciar el tratamiento hasta que la mujer vuelva a moverse por completo.
- Si se desarrolla una TEV después de iniciado el tratamiento, se deberá discontinuar el fármaco. Se deberá indicar a las pacientes que se comuniquen inmediatamente con sus médicos si perciben un posible síntoma de una trombosis o tromboembolia (por Ej., edematización dolorosa de una pierna, dolor torácico repentino, disnea).

Arteriopatía coronaria (AC)

- En los estudios aleatorizados controlados no se ha demostrado beneficio cardiovascular con el uso de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (AMP) combinados continuos. Dos estudios clínicos amplios (WHI y HERS, es decir Estudio de Corazón y Reposición de Estrógeno/progestina) demostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular durante el primer año de uso y ningún beneficio general. Para otros productos de TH sólo

existen datos limitados de estudios aleatorizados controlados que evaluaron los efectos sobre la morbilidad o la mortalidad por causas cardiovasculares. Por lo tanto, es incierto si estos hallazgos también son extensivos a otros productos de TH.

Accidente Vascular Encefálico (AVE)

- La tibolona aumenta el riesgo de AVE isquémico desde el primer año de tratamiento (ver punto 4.8). El riesgo basal de AVE depende fuertemente de la edad y por lo tanto el efecto de la tibolona también aumenta con la edad.

Cáncer de ovario

- En algunos estudios epidemiológicos, el uso a largo plazo (por lo menos 5-10 años) de productos de TH con estrógeno solo en mujeres histerectomizadas estuvo asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario. Es incierto si el uso a largo plazo de TH combinada confiere un riesgo diferente al de los productos con estrógeno solo.

Otras condiciones

- Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deberán tomar este medicamento.
- Livial no debe ser utilizado como anticonceptivo.
- El tratamiento con Livial produce una disminución dosis-dependiente marcada en los niveles de colesterol HDL (de -16,7% con una dosis de 1,25 mg a -21,8% para la dosis de 2,5 mg después de 2 años). Los niveles de triglicéridos totales y lipoproteína(a) también disminuyeron. La disminución en los niveles de colesterol total y C-VLDL no fue dosis-dependiente. Los niveles de C-LDL no cambiaron. Aún se desconoce la implicancia clínica de estos hallazgos.
- 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 la terapia estrogénica (TE) o la TH, debido a que con la TE en esta condición se han informado casos 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.

No se ha demostrado concluyentemente mejoría de la función cognitiva. Existe cierta evidencia del estudio WHI de un aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que comienzan a utilizar estrógenos equinos conjugados y AMP combinados continuos después de los 65 años de edad. Se desconoce si los hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes o a otros productos de TH.

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, el cual fue demostrado con la administración de warfarina. Por lo tanto, se deberá tener cuidado y controlar durante el uso simultáneo de Livial y warfarina, en especial cuando se inicia o discontinúa el tratamiento concomitante con Livial.

Un estudio *in vivo* demostró que el tratamiento simultáneo con tibolona afecta en grado moderado la farmacocinética del sustrato para la 3A4 del citocromo P450, midazolam. Sobre esta base, se podrían esperar interacciones farmacológicas con

otros sustratos de la CYP3A4, aunque la relevancia clínica depende de las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas del sustrato involucrado.

4.6 Embarazo y lactancia

Livial está contraindicado durante el embarazo (ver punto 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 realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver Punto 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Livial está contraindicado durante la lactancia (ver punto 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

Se desconoce que Livial tenga efectos sobre el estado de alerta y la concentración.

4.8 Efectos no deseados

Este punto describe los efectos no deseados que se registraron en 21 estudios controlados con placebo (incluido el estudio LIFT) en 4.079 mujeres que recibieron dosis terapéuticas (1,25 ó 2,5 mg) de tibolona y 3.476 mujeres que recibieron placebo. La duración del tratamiento en estos estudios osciló entre 2 meses y 4,5 años. La Tabla 1 muestra los efectos no deseados que ocurrieron con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico durante el tratamiento con tibolona que con placebo.

Tabla 1. Efectos no deseados de Livial

Clase sistema-órgano	Comunes >1%, <10%	Poco comunes >0,1%, <1%
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal bajo	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Crecimiento anormal de pelo	Acné
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Secreción vaginal Engrosamiento del endometrio Sangrado posmenopáusico Sensibilidad dolorosa en las mamas Prurito genital Candidiasis vaginal Sangrado genital Dolor pélvico Displasia cervical Secreción genital Vulvovaginitis	Molestia en las mamas Infección fúngica Micosis vaginal Dolor en los pezones
Investigaciones	Aumento de peso Frotis cervical anormal*	

* La mayoría consistió en cambios benignos. La patología cervical (carcinoma cervical) no aumentó con tibolona en comparación con placebo

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

En el uso en el mercado, otros efectos no deseados observados incluyen: mareos, erupción, prurito, dermatosis seborreica, cefalea, migraña, trastornos de la visión (incluyendo visión borrosa), malestar gastrointestinal, depresión, edema, efectos sobre el sistema músculo-esquelético como artralgia o mialgia y cambios en las variables de la función hepática.

Cáncer de mama

El MWS informó que, en comparación con quienes nunca utilizaron TH, el uso de diferentes tipos de TH con estrógeno-progestágeno combinados estaba asociado con riesgo de cáncer de mama (RR = 2,00, IC_{95%}: 1,88 a 2,12) superior al del uso de estrógenos solos (RR = 1,30, IC_{95%}: 1,21 a 1,40) o al uso de 2,5 mg de tibolona (RR= 1,45; IC_{95%}: 1,25 a 1,68).

De la incidencia promedio conocida de cáncer de mama en los países desarrollados, el MWS estimó que:

- Para las mujeres que no utilizan TH ni tibolona, se espera que alrededor de 32 de cada 1.000 tengan un diagnóstico de cáncer de mama entre los 50 y los 64 años de edad.
- Cada 1.000 usuarias actuales o recientes de TH, la cantidad de casos *adicionales* durante el período correspondiente será:
 - Para usuarias de TH con *estrógeno solo*, entre:
 - 0 y 3 (mejor estimado = 1,5) para 5 años de uso
 - 3 y 7 (mejor estimado = 5) para 10 años de uso.
 - Para usuarias de TH combinada con *estrógeno-progestágeno*, entre:
 - 5 y 7 (mejor estimado = 6) para 5 años de uso
 - 18 y 20 (mejor estimado = 19) para 10 años de uso.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Para las mujeres que usan tibolona, la cantidad de casos adicionales de cáncer de mama fue comparable a la observada con el uso de estrógeno solo.

Cáncer de endometrio

El estudio aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó mujeres que no habían sido evaluadas para detectar anomalías endometriales al inicio, y que por lo tanto reflejaba la práctica clínica, identificó el máximo riesgo de cáncer de endometrio (estudio LIFT, media de edad 68 años). En este estudio no se diagnosticaron casos de cáncer de endometrio en el grupo placebo (n = 1.773) después de 2,3 años en comparación con 4 casos de cáncer de endometrio en el grupo tibolona (n = 1.746). Esto corresponde a un diagnóstico de 0,8 casos adicionales de cáncer de endometrio de cada 1.000 mujeres que utilizaron tibolona durante un año en este estudio (ver punto 4.4).

Accidente Vascular Encefálico (AVE)

- Un estudio aleatorizado controlado de 2,9 años de duración estimó un aumento de 2,2 veces en el riesgo de AVE en mujeres (media de edad 68 años) que utilizaban 1,25 mg de tibolona (28/2.249) en comparación con placebo (13/2.257). En su mayoría (80%), los AVE fueron isquémicos.
- El riesgo basal de AVE depende firmemente de la edad. Por lo tanto, se estima que la incidencia basal durante un período de 5 años es de 3 de cada 1.000 mujeres de 50-69 años de edad y de 11 de cada 1.000 en mujeres de 60-69 años de edad.
Para mujeres que usan tibolona durante 5 años, la cantidad de casos adicionales esperados sería de 4 cada 1000 usuarias de 50-59 años de edad y de 13 cada 1000 usuarias de 60-69 años de edad.

Se han informado otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento con estrógeno-progestágeno:

- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas y malignas, por Ej., cáncer de endometrio.

- La tromboembolia venosa, es decir trombosis venosa profunda en extremidades inferiores o pelvis y embolia pulmonar, es más frecuente en las usuarias de TH que en las no usuarias. Para más información, ver Puntos 4.3 y 4.4.
- Infarto de miocardio.
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos cutáneos y subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Probable demencia (ver Punto 4.4)

4.9 Sobredosis

La toxicidad aguda de tibolona en animales es muy baja. Por lo tanto, no se esperan síntomas tóxicos, incluso cuando se ingieran varios comprimidos simultáneamente. En casos de sobredosis aguda pueden ocurrir náuseas, vómitos y sangrado vaginal. No se conoce un antídoto específico. De ser necesario, puede administrarse tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: GO3X01

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 (3 α -OH-tibolona y 3 β -OH-tibolona) tienen actividades estrogénicas, mientras que el tercer metabolito (isómero Δ 4 de la tibolona) tiene actividades progestagénicas y androgénicas.

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Estudios *in vitro*:

Los estudios *in vitro* sugieren que la tibolona ejerce efectos tejido selectivos, debido al metabolismo local y a efectos locales sobre los sistemas enzimáticos. El isómero Δ 4 se forma principalmente en el tejido endometrial y en la mama, la tibolona inhibe la enzima sulfatasa, mediante lo cual reduce los niveles de los metabolitos 3-OH-tibolona en ese tejido. Se desconoce la relevancia clínica de estos estudios (ver Punto 4.8).

Información de los estudios clínicos realizados con Livial:

- Alivio de los síntomas de deficiencia estrogénica
 - Por lo general, el alivio de los síntomas menopáusicos ocurre desde las primeras semanas de tratamiento.
- Efectos sobre el endometrio y los patrones de sangrado
 - Se informó hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en pacientes tratadas con tibolona (ver puntos 4.4 y 4.8).
 - Se informó amenorrea en el 88% de las mujeres que utilizaron tibolona 2,5 mg después de 12 meses de tratamiento. Se informó sangrado por disrupción y/o manchado en el 32,6% de las mujeres durante los primeros 3 meses de tratamiento, y en el 11,6% de las mujeres después de 11-12 meses de uso.
- Prevención de la osteoporosis
 - La deficiencia estrogénica en la menopausia está asociada con mayor recambio óseo y deterioro de la masa ósea. La protección parece ser efectiva

mientras continúa el tratamiento. Luego de la discontinuación de la TH, la masa ósea se pierde a una velocidad similar a la observada en mujeres no tratadas.

- En el estudio LIFT, la tibolona redujo la cantidad de mujeres (media de edad 68 años) con fracturas vertebrales nuevas en comparación con el placebo durante los 3 años de tratamiento (ITT: riesgo relativo tibolona/placebo 0,57; IC_{95%}: 0,42 a 0,78).
- Después de 2 años de tratamiento con Livial (2,5 mg), el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar fue de $2,6 \pm 3,8\%$. El porcentaje de mujeres que conservó o aumentó la DMO de la zona lumbar durante el tratamiento fue del 76%. Un segundo estudio confirmó estos resultados.
- Livial (2,5 mg) también tuvo un efecto sobre la DMO de la cadera. En un estudio, su aumento después de 2 años fue del $0,7 \pm 3,9\%$ en el cuello del fémur y del $1,7\% \pm 3,0\%$ en cadera total. El porcentaje de mujeres que conservaron o aumentaron la DMO en la zona de la cadera durante el tratamiento fue del 72,5%. Un segundo estudio demostró que el aumento después de 2 años fue del $1,3 \pm 5,1\%$ en el cuello del fémur y del $2,9 \pm 3,4\%$ en cadera total. El porcentaje de mujeres que conservaron o aumentaron la DMO en la zona de la cadera durante el tratamiento fue del 84,7%
- Efectos sobre la mama
 - En los estudios clínicos, la densidad mamográfica no aumenta en las mujeres tratadas con Livial en comparación con placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración oral, la tibolona se absorbe rápida y completamente. Debido a su metabolismo, los niveles plasmáticos de la tibolona son muy bajos. Los niveles plasmáticos del isómero $\Delta 4$ también son muy bajos. Por lo tanto, algunos de los valores de las variables farmacocinéticas no pudieron ser determinados. Los niveles máximos de los metabolitos 3α -OH y 3β -OH en el plasma son más elevados pero no se observa acumulación.

Tabla 2. Variables farmacocinéticas de Livial (2,5 mg)

	Tibolona		Metabolito 3α -OH		Metabolito 3β -OH		Isómero $\Delta 4$	
	DU	DM	DU	DM	DU	DM	DU	DM
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
$C_{promedio}$	-	-	-	1,88	-	-	-	-
$T_{m\acute{a}x}$ (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	-	-	-
$C_{m\acute{i}n}$ (ng/ml)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
ABC_{0-24} (ng/ml.h)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

DU = dosis únicas; DM = dosis múltiples

La tibolona se excreta principalmente en la forma de metabolitos conjugados (en su mayor parte sulfatados). Parte del compuesto administrado se excreta en la orina, pero en su mayoría se elimina a través de las heces.

El consumo de alimentos no tiene efectos significativos sobre el grado de absorción.

Se halló que las variables farmacocinéticas para la tibolona y sus metabolitos son independientes de la función renal.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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 Punto 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. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Listado de excipientes

Livial 2,5 mg comprimidos contiene almidón de papa, estearato de magnesio, ascorbil palmitato y lactosa.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

6.3 Período de estabilidad

≥ X años. (La fecha de vencimiento está indicada en el envase)

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el blíster y dentro de su envase original a una temperatura de 2-25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Livial 2,5 mg comprimidos se presenta en blísters compuestos de lámina de cloruro de polivinilo transparente y papel de aluminio de color con una cubierta exterior termosellada en la cara que está en contacto con los comprimidos. Se encuentran disponibles las siguientes presentaciones: estuches que contienen 1 blíster de 28 comprimidos de color blanco que contienen 2,5 mg de tibolona cada uno.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación <y eliminación>

No aplicable.

7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2008.