

38674/130313-1  
**LIVIAL®**  
Viên nén.



Thuốc bán theo đơn. Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

#### MÔ TẢ

Mỗi viên chứa 2,5 mg tibolone. Tá dược: potato starch, magnesium stearate, ascorbyl palmitate và lactose monohydrate.

Viên nén màu trắng, hình tròn, dẹt, có cạnh vát, đường kính 6 mm, được dập mã "MK" trên "2" ở một mặt và chữ "Organon" ở mặt còn lại.

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị các triệu chứng thiếu hụt estrogen ở phụ nữ đã mãn kinh, hơn một năm sau mãn kinh.

Khi quyết định kê đơn Livial cho phụ nữ thì nên dựa vào sự đánh giá nguy cơ tổng thể của từng người và đặc biệt ở phụ nữ trên 60 tuổi nên cân nhắc thêm nguy cơ đột quỵ (xem mục **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trước khi sử dụng** và **Tác dụng không mong muốn**).

#### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Ngày uống một viên. Không cần phải điều chỉnh liều cho người già. Nên uống thuốc với nước hoặc đồ uống khác, tốt hơn là uống vào cùng thời gian mỗi ngày.

Khi bắt đầu hoặc duy trì điều trị các triệu chứng của mãn kinh, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất (xem mục **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trước khi sử dụng**).

Không nên dùng thêm 1 progestogen khác khi đang điều trị bằng Livial.

#### Bắt đầu uống Livial

Những phụ nữ mãn kinh tự nhiên nên bắt đầu uống Livial ít nhất 12 tháng sau lần hành kinh tự nhiên cuối cùng. Trong trường hợp mãn kinh do phẫu thuật (tức là cắt buồng trứng), nên bắt đầu uống Livial ngay.

Nếu thấy ra huyết âm đạo bất thường/không dự kiến trước, dù là trong khi dùng hay sau khi ngừng liệu pháp thay thế hormone, nên khám để loại trừ u ác tính trước khi bắt đầu dùng Livial (xem mục **Chống chỉ định**).

#### Chuyển từ chế phẩm chứa HRT phối hợp liên tục hoặc theo trình tự

Nếu chuyển từ chế phẩm điều trị thay thế hormone (Hormone replacement therapy - HRT) theo trình tự, nên bắt đầu uống Livial vào ngày ngay sau ngày kết thúc phác đồ điều trị trước đó. Nếu chuyển từ chế phẩm HRT phối hợp liên tục, có thể bắt đầu uống Livial vào bất kỳ thời điểm nào.

#### Quên uống thuốc

Nên uống viên thuốc đã quên ngay khi nhớ ra, trừ khi đã quên quá 12 giờ. Trong trường hợp quên quá 12 giờ, nên bỏ qua liều thuốc này và uống liều kế tiếp vào thời gian như thường lệ. Việc quên uống một viên thuốc có thể làm tăng khả năng ra máu nhẹ (còn gọi là spotting) và ra máu nhiều (còn gọi là break-through bleeding).

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Có thai và cho con bú
- Đã biết, đã từng mắc hoặc nghi ngờ mắc ung thư vú - Livial làm tăng nguy cơ tái phát ung thư vú ở nghiên cứu có đối chứng với giả dược.
- Đã biết hoặc nghi ngờ mắc u ác tính phụ thuộc hormone (như ung thư nội mạc tử cung)
- Xuất huyết bộ phận sinh dục chưa chẩn đoán được
- Tăng sinh nội mạc tử cung chưa điều trị được
- Trước đây hoặc hiện tại đang bị huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi)
- Đã biết có các rối loạn ưa huyết khối (như protein C, protein S, hoặc thiếu hụt antithrombin, xem mục **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trước khi sử dụng**).
- Tiền sử bệnh huyết khối động mạch (như đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ tạm thời)
- Bệnh gan cấp, hoặc tiền sử bị bệnh gan mà các xét nghiệm chức năng gan chưa trở về bình thường.
- Loạn chuyển hóa porphyrine
- Đã biết mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của Livial

#### CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG TRƯỚC KHI SỬ DỤNG

Trong điều trị các triệu chứng của mãn kinh, chỉ nên bắt đầu dùng Livial khi các triệu chứng đó ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng cuộc sống. Trong tất cả mọi trường hợp, nên đánh giá cẩn thận giữa nguy cơ và lợi ích ít nhất một lần mỗi năm và chỉ nên tiếp tục dùng Livial khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Nguy cơ đột quỵ, ung thư vú và ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ còn nguyên tử cung (xem thông tin dưới đây và mục **Tác dụng ngoại ý**) nên được đánh giá cẩn thận trên từng người, dựa trên yếu tố nguy cơ của mỗi người và lưu ý đến tần suất và đặc tính của hai loại ung thư và đột quỵ, về phương diện đáp ứng điều trị, tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong.

#### Khám tổng quát/ tái khám

- Trước khi bắt đầu hoặc dùng lại HRT hoặc tibolone, nên hỏi bệnh sử tổng thể của cá nhân và gia đình. Nên căn cứ vào các thông tin về bệnh sử này cùng với các chống chỉ định (xem mục **Chống chỉ định**) và thận trọng khi sử dụng thuốc để khám thực thể (bao gồm khám vùng chậu và vú). Trong quá trình điều trị, nên khám định kỳ với tần suất và tính chất tùy theo từng phụ nữ. Nên hướng dẫn người phụ nữ những thay đổi nào ở vú cần thông báo cho bác sỹ hoặc điều dưỡng (xem ung thư vú dưới đây). Nên tiến hành các xét nghiệm, bao gồm các phương pháp chụp hình ảnh thích hợp như chụp nhũ ảnh tuần theo thực hành tầm soát hiện hành, và nên thay đổi theo nhu cầu lâm sàng của từng người.

#### Những tình trạng cần được theo dõi

- Nếu bất kỳ tình trạng nào dưới đây xuất hiện hoặc đã xảy ra trước đây, và/hoặc đã kích phát trong quá trình mang thai hoặc điều trị bằng hormone trước đó, cần phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Nên xét đến khả năng xuất hiện hoặc kích phát trở lại những tình trạng này khi điều trị bằng Livial, cụ thể:
  - U cơ trơn (u xơ tử cung) hoặc lạc nội mạc tử cung
  - Các yếu tố nguy cơ bệnh huyết khối (xem dưới đây)
  - Có yếu tố nguy cơ mắc u phụ thuộc estrogen như có yếu tố di truyền cấp độ 1 mắc ung thư vú
  - Tăng huyết áp

- Bệnh gan (như u tuyến gan)
- Đái tháo đường có hoặc không kèm rối loạn mạch máu
- Sỏi mật
- Đau nửa đầu migraine hoặc đau đầu (nặng)
- Lupus ban đỏ hệ thống
- Tiền sử tăng sản nội mạc tử cung (xem dưới đây)
- Động kinh
- Hen
- Xốp xơ tai

#### Lý do để ngừng ngay điều trị:

- Nên ngừng điều trị trong các trường hợp phát hiện thấy có một chống chỉ định và trong các tình huống sau đây:
  - Vàng da hoặc suy giảm chức năng gan
  - Tăng huyết áp đáng kể
  - Mới biểu hiện đau nửa đầu kiểu migraine

#### Tăng sản nội mạc và ung thư nội mạc tử cung

- Những dữ liệu trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng còn trái chiều, song những nghiên cứu mang tính khảo sát đã chứng tỏ những phụ nữ được kê đơn Livial theo thực hành lâm sàng thông thường tăng nguy cơ bị chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung (xem mục **Tác dụng không mong muốn**). Trong những nghiên cứu này, nguy cơ tăng cùng với thời gian dùng thuốc. Tibolone làm tăng độ dày của thành nội mạc tử cung khi đo bằng siêu âm qua âm đạo.
- Trong những tháng đầu điều trị, có thể xuất hiện ra máu nhẹ (còn gọi là spotting/bleeding) và ra máu nhiều hơn (còn gọi là break-through bleeding) (xem mục **Dược lực học**). Nên hướng dẫn người phụ nữ báo cáo tất cả các hiện tượng ra máu nhiều hoặc ra máu ít nhưng vẫn xuất hiện sau 6 tháng điều trị, bắt đầu kéo dài hơn thời gian đó hoặc nếu tiếp tục duy trì sau khi đã ngừng điều trị. Người phụ nữ đó nên được khám phụ khoa, bao gồm cả sinh thiết nội mạc tử cung để loại trừ u ác tính nội mạc tử cung.

#### Ung thư vú

- Chưa có bằng chứng thuyết phục về sự liên quan giữa ung thư vú và tibolone. Nghiên cứu Một triệu phụ nữ (Million Women Study - MWS) cho thấy nguy cơ ung thư vú đi kèm với dùng liều 2,5 mg tăng một cách đáng kể. Nguy cơ này trở nên rõ ràng trong vài năm sử dụng và tăng theo thời gian dùng thuốc, nhưng trở về mức ban đầu trong vài (nhiều nhất là 5 năm) sau khi ngừng dùng thuốc (xem mục **Tác dụng không mong muốn**). Những kết quả này không được khẳng định trong nghiên cứu sử dụng Dữ liệu nghiên cứu của các bác sỹ đa khoa (the General Practitioners Research Database).

#### Ung thư buồng trứng

- Ung thư buồng trứng hiếm gặp hơn ung thư vú. Sử dụng kéo dài (ít nhất 5-10 năm) các thuốc HRT chỉ chứa estrogen gây tăng nhẹ nguy cơ ung thư buồng trứng (xem mục **Tác dụng không mong muốn**). Một vài nghiên cứu kể cả nghiên cứu Chủ động cho Sức khỏe Phụ nữ (Women's Health Initiative - WHI) gợi ý rằng sử dụng kéo dài các HRT dạng kết hợp có thể có nguy cơ tương tự, hoặc hơi ít hơn (xem mục **Tác dụng không mong muốn**). Nghiên cứu một triệu phụ nữ cho thấy nguy cơ liên quan đến ung thư buồng trứng khi dùng tibolone cũng tương tự như nguy cơ khi dùng các HRT khác

#### Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

- HRT chứa estrogen hoặc estrogen-progesterone liên quan đến nguy cơ cao gấp 1,3-3 lần bệnh thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE), như tắc tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi. Biến cố này thường xuất hiện nhiều ở năm đầu tiên dùng HRT so với những năm sau (xem mục **Tác dụng không mong muốn**). Một nghiên cứu dịch tễ học sử dụng dữ liệu ở Anh cho thấy nguy cơ VTE liên quan đến tibolone thấp hơn so với HRT thông thường, nhưng chỉ một số lượng nhỏ phụ nữ lúc đó đang dùng tibolone và nguy cơ tăng nhẹ so với người không dùng thì không thể loại trừ được.



- Những bệnh nhân đã bị tình trạng ưa huyết khối có nguy cơ cao VTE và HRT hoặc tibolone có thể làm tăng thêm nguy cơ này. Do đó chống chỉ định dùng HRT ở những bệnh nhân này (xem mục **Chống chỉ định**).
- Nhìn chung các yếu tố nguy cơ VTE bao gồm estrogen, tuổi cao, phẫu thuật lớn, bất động kéo dài, thừa cân (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), giai đoạn mang thai/sau khi sinh, lupus ban đỏ toàn thân (SLE) và ung thư. Chưa có sự thống nhất về vai trò của giãn tĩnh mạch trong VTE. Cũng như các bệnh nhân sau phẫu thuật, nên cân nhắc dùng các biện pháp dự phòng để phòng ngừa VTE sau phẫu thuật. Nếu bất động kéo dài sau phẫu thuật có chuẩn bị thì nên ngừng HRT hoặc tibolone 4 đến 6 tuần trước phẫu thuật. Không bắt đầu sử dụng lại cho đến khi người phụ nữ vận động hoàn toàn bình thường.
- Ở những người phụ nữ không có tiền sử cá nhân VTE nhưng có yếu tố di truyền cấp độ 1 bị khuyết khối khi tuổi trẻ, có thể cần sàng lọc sau khi thăm khám cẩn thận các giới hạn của bệnh (sàng lọc chỉ xác định được một tỷ lệ khiếm khuyết của chúng ưa huyết khối). Nếu xác định được khiếm khuyết của chúng ưa huyết khối khác với chúng ưa huyết khối của các thành viên trong gia đình hoặc khiếm khuyết là "nghiêm trọng" (như thiếu hụt antithrombin, protein S, hoặc protein C, hoặc kết hợp của nhiều khiếm khuyết) thì chống chỉ định dùng HRT hoặc tibolone
- Cần cân nhắc thận trọng giữa lợi ích-nguy cơ của việc dùng HRT hoặc tibolone ở những phụ nữ đang điều trị thuốc chống đông máu.
- Nếu xuất hiện VTE sau khi bắt đầu điều trị thì nên ngừng thuốc. Bệnh nhân nên đi gặp bác sĩ ngay khi có một triệu chứng huyết khối tiềm tàng (như đau sưng chân, đột ngột đau ở ngực, khó thở).

#### Bệnh động mạch vành (CAD - Coronary artery disease)

- Không có bằng chứng từ các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng về khả năng bảo vệ khỏi nhồi máu cơ tim ở những người phụ nữ bị hoặc không bị CAD được dùng HRT kết hợp estrogen-progestagen hoặc chỉ estrogen. Trong một nghiên cứu dịch tễ học sử dụng GPRD không thấy bằng chứng về khả năng bảo vệ khỏi nhồi máu cơ tim ở những người phụ nữ dùng tibolone.

#### Đột quy do thiếu máu cục bộ

- Tibolone làm tăng nguy cơ đột quy do thiếu máu cục bộ trong năm đầu điều trị (xem mục **Tác dụng không mong muốn**). Nguy cơ đột quy cơ bản phụ thuộc rất nhiều vào tuổi và do vậy ảnh hưởng của tibolone tăng theo cùng với tuổi.

#### Các bệnh khác

- Những bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc giảm hấp thu glucose-galactose không nên uống thuốc này.
- Livial không được dùng để tránh thai.
- Điều trị bằng Livial làm giảm nồng độ HDL cholesterol phụ thuộc liều đáng kể (từ -16,7 % khi dùng liều 1,25 mg đến -21,8% khi dùng liều 2,5 mg trong 2 năm). Lượng triglyceride toàn phần và lipoprotein (a) cũng giảm. Sự giảm cholesterol toàn phần và VLDL-C không phụ thuộc liều. Lượng LDL-C không thay đổi. Chưa biết ý nghĩa lâm sàng của những kết quả này.
- Estrogen có thể gây giữ nước, do đó bệnh nhân rối loạn chức năng tim hoặc thận cần được theo dõi cẩn thận.
- Những phụ nữ đã có tình trạng tăng triglyceride máu nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình dùng các thuốc thay thế estrogen hoặc HRT, do đã có báo cáo một số hiếm trường hợp tăng cao triglyceride huyết tương dẫn tới viêm tụy khi điều trị bằng estrogen trong tình trạng này.
- Điều trị bằng Livial gây giảm nhẹ sự gắn kết globin với hormone của tuyến giáp (thyroid binding globulin - TBG) và T4 toàn phần. Nồng độ T3 toàn phần không thay đổi. Livial làm giảm nồng độ globin gắn kết với hormone sinh dục

(sex hormone binding globulin - SHBG), trong khi nồng độ gắn kết globulin với corticoid (corticoid binding globulin - CBG) và cortisol trong tuần hoàn không bị ảnh hưởng.

- Sử dụng HRT không cải thiện chức năng nhận thức. Có một vài bằng chứng về tăng nguy cơ giảm trí nhớ ở những phụ nữ bắt đầu dùng liên tục HRT dạng kết hợp hoặc chỉ chứa estrogen sau 65 tuổi.

#### TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Do Livial có thể làm tăng hoạt tính hủy fibrin trong máu, thuốc có thể tăng cường tác dụng của thuốc chống đông máu. Tác dụng này đã được thể hiện khi dùng với warfarin. Do đó nên thận trọng khi dùng Livial đồng thời với thuốc chống đông máu, đặc biệt là khi bắt đầu hoặc ngừng dùng đồng thời với Livial. Nếu cần có thể điều chỉnh liều warfarin.

Dữ liệu về tương tác dược động học với tibolone còn giới hạn. Một nghiên cứu *in vivo* cho thấy khi dùng đồng thời tibolone gây ảnh hưởng ở mức độ vừa phải đến dược động học của midazolam là một chất nền cytochrome P450 3A4. Dựa trên cơ sở này, Livial có thể xảy ra tương tác thuốc với các chất nền CYP3A4 khác. Các hợp chất cảm ứng CYP3A4 như barbiturate, carbamazepine, hydantoin và rifampicin có thể làm tăng chuyển hóa tibolone và ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của thuốc.

Các chế phẩm thảo dược chứa St.John's (Hypericum Perforatum) có thể gây tăng chuyển hóa oestrogen và progestagen qua CYP3A4. Trên lâm sàng, tăng chuyển hóa oestrogen và progestagen có thể gây giảm tác dụng và thay đổi hình thái chảy máu tử cung.

#### THAI KỶ VÀ CHO CON BÚ

Chống chỉ định dùng Livial trong thời gian mang thai (xem mục **Chống chỉ định**). Nếu mang thai xảy ra trong quá trình dùng Livial, nên ngừng điều trị ngay lập tức.

Chưa có dữ liệu lâm sàng khi phụ nữ mang thai phơi nhiễm với Livial. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính sinh sản (xem dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Vẫn chưa biết nguy cơ tiềm tàng đối với người.

Chống chỉ định dùng Livial trong thời kỳ cho con bú (xem mục **Chống chỉ định**).

#### ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa thấy Livial có bất kỳ ảnh hưởng nào lên sự tỉnh táo và tập trung.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Mục này mô tả các tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận trong 21 nghiên cứu có đối chứng với giả dược (bao gồm nghiên cứu LIFT), với 4079 phụ nữ uống Livial liều điều trị (1,25 mg hoặc 2,5 mg) và 3476 phụ nữ uống giả dược. Thời gian điều trị trong các nghiên cứu này kéo dài từ 2 tháng đến 4,5 năm. Bảng 1 cho thấy những tác dụng không mong muốn sau xảy ra với tần suất gặp ở người uống tibolone cao hơn mang ý nghĩa thống kê so với người dùng giả dược.

Bảng 1 Tác dụng không mong muốn

| Hệ cơ quan                 | Thường gặp >1%, <10%   | Ít gặp >0.1%, <1%  |
|----------------------------|--|--|
| Rối loạn dạ dày – ruột     | Đau bụng dưới  |  |
| Rối loạn da và mô dưới da  | Lông tóc mọc nhanh bất thường  | Mụn trứng cá   |
| Rối loạn hệ sinh sản và vú | Tiết dịch âm đạo<br>Thành nội mạc tử cung dày<br>Ra máu hậu mãn kinh<br>Cứng vú<br>Ngứa bộ phận sinh dục<br>Nấm candida âm đạo<br>Ra máu âm đạo<br>Đau vùng chậu<br>Loạn sản cổ tử cung<br>Tiết dịch bộ phận sinh dục<br>Viêm âm hộ - âm đạo | Khó chịu ở vú<br>Nhiễm nấm<br>Nhiễm nấm âm đạo<br>Đau núm vú |
| Khám tổng quát             | Tăng cân<br>Phết cổ tử cung bất thường *   |  |

\* Phần lớn bao gồm những thay đổi lành tính. Bệnh cổ tử cung (ung thư biểu mô cổ tử cung) không tăng khi dùng Livial so với placebo.

Khi sử dụng thuốc trên thị trường, các tác dụng không mong muốn khác đã quan sát được bao gồm: chóng mặt, ban đỏ, ngứa, viêm da do tiết bã nhờn, đau đầu, đau nửa đầu migraine, rối loạn thị giác (bao gồm hoa mắt), rối loạn dạ dày-ruột, trầm cảm, phù, các ảnh hưởng trên hệ cơ xương như đau khớp hoặc đau cơ và các thay đổi thông số chức năng gan.

#### Nguy cơ ung thư vú

- Đã có báo cáo nguy cơ ung thư vú được chẩn đoán cao gấp 2 lần ở những phụ nữ điều trị kết hợp estrogen-progestagen hơn 5 năm.
- Bất kỳ nguy cơ cao nào ở phụ nữ sử dụng thuốc chỉ chứa estrogen và tibolone là thấp hơn đáng kể so với nguy cơ gặp ở những người điều trị dạng kết hợp estrogen-progestagen.
- Mức độ nguy cơ phụ thuộc thời gian điều trị (xem mục **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trước khi sử dụng**).
- Kết quả từ một nghiên cứu dịch tễ học quy mô lớn (MWS) được trình bày dưới đây

Bảng 2 Nghiên cứu một triệu phụ nữ - ước lượng nguy cơ bổ sung ung thư vú sau 5 năm sử dụng

| Độ tuổi (năm)   | Số ca bổ sung thêm trên 1000 người chưa từng dùng HRT hơn 5 năm *2 | Tỷ lệ nguy cơ và 95%CI# | Số ca bổ sung thêm trên 1000 người sử dụng HRT hơn 5 năm (95%CI) |
|---|--|-------------------------|--|
| <b>HRT chỉ chứa estrogen</b>  |  |                         |  |
| 50-65   | 9-12   | 1,2                     | 1-2 (0-3)  |
| <b>Kết hợp estrogen-progestagen</b>   |  |                         |  |
| 50-65   | 9-12   | 1,7                     | 6 (5-7)  |
| <b>Tibolone</b>   |  |                         |  |
| 50-65   | 9-12   | 1,3                     | 3 (0-6)  |
| #Tỷ lệ nguy cơ chung. Tỷ lệ nguy cơ này không bất biến nhưng tăng cùng với tăng thời gian dùng thuốc. |  |                         |  |

#### Ung thư nội mạc tử cung

Nguy cơ ung thư nội mạc tử cung là 5 trên mỗi 1000 phụ nữ còn tử cung không sử dụng HRT hoặc tibolone.

Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược trên phụ nữ chưa từng được tầm soát bất thường nội mạc tử cung ở thời gian khởi đầu (baseline), và do đó phân ánh được thực hành lâm sàng, xác định được nguy cơ cao nhất đối với ung thư nội mạc tử cung, (Nghiên cứu LIFT, tuổi trung bình là 68). Trong nghiên cứu này, không có trường hợp mắc bệnh ung thư nội mạc tử cung nào được chẩn đoán trong nhóm placebo (n=1 773) sau 2,9 năm so với 4 trường hợp được chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung trong nhóm sử dụng Livial (n=1746). Điều này phù hợp với thêm 0,8 trường hợp được chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung trong 1000 phụ nữ sử dụng Livial trong vòng một năm trong nghiên cứu này (xem mục **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trước khi sử dụng**).

#### Nguy cơ đột quy do thiếu máu cục bộ

- Nguy cơ tương đối đột quy do thiếu máu cục bộ không phụ thuộc vào tuổi hoặc thời gian dùng thuốc, nhưng vì nguy cơ ở thời điểm ban đầu phụ thuộc rất nhiều vào tuổi, nhìn chung nguy cơ đột quy do thiếu máu cục bộ ở phụ nữ sử dụng HRT hoặc tibolone tăng lên khi tuổi cao (xem mục **Cảnh báo đặc biệt và Thận trọng trước khi sử dụng**).
- Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trong 2,9 năm đã ước tính nguy cơ đột quy tăng gấp 2,2 lần ở phụ nữ (tuổi trung bình 68) đã sử dụng Livial 1,25 mg (28/2249) so sánh với placebo (13/2257). Phần lớn (80%) ca đột quy là do thiếu máu cục bộ.

- Nguy cơ đột quỵ ở thời điểm ban đầu (baseline) phụ thuộc rất nhiều vào tuổi. Do đó, tỷ lệ đột quỵ ban đầu trong 5 năm ước tính là 3 trên 1000 phụ nữ tuổi 50-59 và 11 trên 1000 phụ nữ tuổi 60-69.
- Đối với phụ nữ sử dụng tibolone trong 5 năm, số trường hợp mắc thêm dự kiến sẽ khoảng 4 trên 1000 phụ nữ sử dụng tuổi 50-59 và 13 trên 1000 phụ nữ sử dụng tuổi 60-69.

Các phản ứng bất lợi khác đã được báo cáo khi điều trị với estrogen và estrogen-progestagen:

- Sử dụng lâu dài HRT chỉ chứa estrogen và kết hợp estrogen-progestagen đi kèm với tăng nhẹ nguy cơ ung thư buồng trứng. Nghiên cứu Một triệu phụ nữ trong 5 năm dùng HRT thấy có thêm 1 trường hợp trên mỗi 2500 người sử dụng. Nghiên cứu này cho thấy nguy cơ tương đối giữa ung thư buồng trứng và tibolone là tương tự như nguy cơ với các loại HRT khác.
- HRT đi kèm với tăng 1,3-3 lần nguy cơ tương đối huyết khối tĩnh mạch (VTE) như huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc phù phổi. Sự xuất hiện của biến cố này thường trong năm đầu tiên dùng HRT (xem mục **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trước khi sử dụng**). Kết quả của WHI được trình bày như sau:

**Bảng 3 Nghiên cứu WHI – Nguy cơ bổ sung VTE trong 5 năm dùng thuốc**

| Độ tuổi (năm)                                 | Tỷ lệ trên 1000 phụ nữ trong nhóm dùng giả dược trong 5 năm | Tỷ lệ nguy cơ và 95%CI | số trường hợp bổ sung trên 1000 phụ nữ dùng HRT |
|---|---|------------------------|---|
| <b>Dạng uống chỉ chứa estrogen*4</b>          |   |                        |   |
| 50-59   | 7   | 1,2 (0,6-2,4)          | 1 (-3-10)                                       |
| <b>Dạng uống kết hợp estrogen-progestagen</b> |   |                        |   |
| 50-59   | 4   | 2,3 (1,2-4,3)          | 5 (1-13)  |

4 \*Nghiên cứu ở phụ nữ không còn tử cung

- Nguy cơ bệnh lý động mạch vành tăng nhẹ ở những người trên 60 tuổi dùng HRT kết hợp estrogen-progestagen (xem mục **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trước khi sử dụng**). Không có bằng chứng cho thấy nguy cơ nhồi máu cơ tim với tibolone là khác biệt so với các HRT khác.
- Bệnh lý túi mật
- Rối loạn ở da và mô dưới da: nám da, ban đỏ đa hình, ban đỏ dạng nốt, ban xuất huyết mạch
- Có thể sa sút trí tuệ ở người trên 65 tuổi (xem mục **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**).

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc**

#### QUÁ LIỀU

Độc tính cấp của tibolone ở động vật rất thấp. Do đó, các triệu chứng độc tính dự kiến không xảy ra, ngay cả khi nhiều viên nén hoặc viên nang được uống cùng một lúc. Trong trường hợp quá liều cấp, có thể xảy ra buồn nôn, nôn và ra máu âm đạo ở phụ nữ. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Có thể điều trị triệu chứng nếu cần thiết.

#### ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: G03CX01

Sau khi uống, tibolone được chuyển hóa một cách nhanh chóng thành 3 hợp chất góp phần tạo nên dữ liệu dược lực học của Livial. Hai trong số những chất chuyển hóa (3 $\alpha$ -OH-tibolone và 3 $\beta$ -OH-tibolone) có hoạt tính giống estrogen, trong khi chất chuyển hóa thứ 3 ( $\Delta$ 4-isomer of tibolone) có hoạt tính giống progestogen và androgen.

Livial thay thế cho sự giảm sinh estrogen ở phụ nữ hậu mãn kinh và làm giảm các triệu chứng giai đoạn mãn kinh.

#### Thông tin từ nghiên cứu lâm sàng của Livial:

- Giảm các triệu chứng do thiếu hụt estrogen
  - Giảm các triệu chứng giai đoạn hậu mãn kinh nói chung thường đạt được trong vài tuần đầu điều trị.
- Các tác dụng lên nội mạc tử cung và các kiểu ra máu
  - Đã có báo cáo về tăng sản nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung ở những bệnh nhân điều trị bằng Livial (xem mục **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trước khi sử dụng** và **Tác dụng không mong muốn**).
  - Mất kinh đã được báo cáo ở 88% phụ nữ sử dụng Livial 2,5 mg sau 12 tháng điều trị. Ra máu nhiều (break through bleeding) và/hoặc ra máu nhẹ (spotting) đã được báo cáo ở 32,6 % phụ nữ trong 3 tháng đầu điều trị, và ở 11,6 % phụ nữ sau 11-12 tháng sử dụng.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống, tibolone được hấp thu nhanh và mạnh. Do chuyển hóa nhanh, nồng độ tibolone trong huyết tương rất thấp. Nồng độ trong huyết tương của  $\Delta$ 4-isomer của tibolone cũng rất thấp. Do đó, không thể xác định được các thông số dược động học. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của chất chuyển hóa 3 $\alpha$ -OH và 3 $\beta$ -OH cao hơn nhưng không có hiện tượng tích lũy.

#### Các thông số dược động học của Livial

|                               | Tibolone |      | 3 $\alpha$ -OH metabolite |       | 3 $\beta$ -OH metabolite |      | $\Delta$ 4-isomer |      |
|-------------------------------|----------|------|---------------------------|-------|--------------------------|------|-------------------|------|
|                               | 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 |
| $C_{average}$                 | -        | -    | -                         | 1.88  | -                        | -    | -                 | -    |
| $T_{max}$ (h)                 | 1.08     | 1.19 | 1.21                      | 1.15  | 1.37                     | 1.35 | 1.64              | 1.65 |
| $T_{1/2}$ (h)                 | -        | -    | 5.78                      | 7.71  | 5.87                     | -    | -                 | -    |
| $C_{min}$ (ng/ml)             | -        | -    | -                         | 0.23  | -                        | -    | -                 | -    |
| AUC <sub>0-24</sub> (ng/ml.h) | -        | -    | 53.23                     | 44.73 | 16.23                    | 9.20 | -                 | -    |

SD = đơn liều (single dose); MD = đa liều (multiple dose)

Tibolone được thải trừ chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa liên hợp (phần lớn là sulfate hóa). Phần hợp chất được uống vào sẽ được bài tiết qua nước tiểu, nhưng phần lớn được thải trừ qua phân.

Thức ăn không có ảnh hưởng đáng kể đến sự hấp thu của thuốc.

Các thông số dược động học của tibolone và các chất chuyển hóa của nó được biết là không phụ thuộc vào chức năng thận.

#### HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

#### BẢO QUẢN

Bảo quản tại 2 - 25°C. Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng và độ ẩm.

#### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 28 viên.

#### SẢN XUẤT BỞI

N.V Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands.

LIVIAL TAB RA 1850 CCDS 1850 12 (REF 12.0) English JAN2012/VN