

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

# Livial

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Livial 2,5 mg δισκία.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε δισκίο περιέχει: 2,5 mg Tibolone

Για έκδοχα, βλέπετε λήμμα 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο:

λευκό, στρογγυλό και επίπεδο δισκίο με στρογγυλεμένες άκρες και διάμετρο 6 mm, που φέρουν την επισήμανση "MK" πάνω από το "2" στη μία πλευρά και το λογότυπο "Organon\*", στην άλλη πλευρά του δισκίου.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία συμπτωμάτων οιστρογονικής ανεπάρκειας σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την τελευταία έμμηνο ρύση.
  - Πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων, στις οποίες άλλα ιδιοσκευάσματα εγκεκριμένα για την πρόληψη της οστεοπόρωσης δεν είναι ανεκτά καλώς ή αντενδείκνυνται.

Για όλες τις γυναίκες, η απόφαση να χορηγηθεί τιβολόνη θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση των συνολικών κινδύνων για την κάθε ασθενή εξατομικευμένα, ιδιαίτερα στις γυναίκες άνω των 60 ετών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και ο κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### 4.2 Δοσολογία & τρόπος χορήγησης

Η δοσολογία είναι ένα δισκίο την ημέρα. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους. Τα δισκία LIVIAL πρέπει να καταπίνονται αμάσητα με τη βοήθεια νερού ή άλλου υγρού, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Για την έναρξη και τη συνέχιση της αντιμετώπισης των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για το συντομότερο χρονικό διάστημα (βλέπε επίσης κεφάλαιο 4.4).

Δεν πρέπει να προστίθεται ξεχωριστά ένα προγεσταγόνο στη θεραπεία με Livial.

#### Έναρξη του Livial

Οι γυναίκες με φυσική εμμηνόπαυση πρέπει να ξεκινήσουν τη θεραπεία με LIVIAL τουλάχιστον 12 μήνες μετά την τελευταία φυσιολογική εμμηνορροσία. Εάν το LIVIAL ληφθεί ενωρίτερα από τους 12 μήνες, η πιθανότητα εμφάνισης ακανόνιστης κολπικής αιμόρροιας ή κηλίδων αίματος αυξάνεται. Στην περίπτωση τεχνητής εμμηνόπαυσης (π.χ. χειρουργικής ή φαρμακευτικά προκαλούμενης), η θεραπεία με LIVIAL μπορεί να ξεκινήσει αμέσως.

Όποιαδήποτε μη κανονική/ μη προγραμματισμένη κολπική αιμορραγία, είτε όταν η γυναίκα λαμβάνει Θ.Ο.Υ είτε όχι, πρέπει να διερευνάται προκειμένου να αποκλειστεί η ύπαρξη κακοήθειας πριν την έναρξη της θεραπείας με Livial (βλέπε παράγραφο 4.3)

#### Αλλάζοντας από διαδοχικού ή συνεχούς συνδυασμού θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Θ.Ο.Υ.)

Εάν αλλάζουν από ένα διαδοχικού συνδυασμού σκεύασμα Θ.Ο.Υ., η θεραπεία με LIVIAL πρέπει να ξεκινά αμέσως μετά τη συμπλήρωση της προηγούμενης μηνιαίας αγωγής. Εάν αλλάζουν από ένα συνεχούς συνδυασμού σκεύασμα Θ.Ο.Υ., τότε η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει οποτεδήποτε.

#### Ξεχασμένα δισκία

Σε περίπτωση που ξεχαστεί κάποια δόση, η ασθενής μπορεί να την λάβει αμέσως μόλις το θυμηθεί εκτός

αν έχει μεσολαβήσει διάστημα μεγαλύτερο των 12 ωρών, οπότε η ασθενής πρέπει να παραλείψει τη δόση και να πάρει την επόμενη δόση κανονικά στη συνηθισμένη ώρα. Η παράλειψη κάποιας δόσης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγίας εκ διαφυγής και σταγονοειδούς αιμορραγίας.

#### 4.3 Αντενδείξεις

- Κύηση και γαλουχία
- Γνωστός καρκίνος του μαστού, ιστορικό καρκίνου του μαστού ή υποψία ύπαρξης καρκίνου του μαστού
- Γνωστοί ή πιθανολογούμενοι οιστρογόνο-εξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου)
- Κολπική αιμορραγία άγνωστης αιτιολογίας
- Υπερπλασία ενδομητρίου που δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία
- Προηγούμενη ιδιοπαθής ή ενεργός φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή)
- Οποιοδήποτε ιστορικό αρτηριακής θρομβοεμβολικής νόσου (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο)
- Οξεία ηπατική νόσος ή ιστορικό ηπατικής νόσου, εφόσον οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει σε φυσιολογικές τιμές
- Γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- Πορφυρία

#### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων η tibolone πρέπει να ξεκινά μόνο για τα συμπτώματα που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Σε όλες τις περιπτώσεις πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά ο κίνδυνος έναντι του οφέλους τουλάχιστον μία φορά το χρόνο και η tibolone πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα το όφελος υπερσχύει του κινδύνου.

Οι κίνδυνοι για εγκεφαλικό, καρκίνο του μαστού και καρκίνο του ενδομητρίου, στις γυναίκες με άθικτη μήτρα(βλέπετε παρακάτω στο κεφάλαιο 4.8), πρέπει να αξιολογούνται για κάθε γυναίκα, υπό το πρίσμα των ατομικών της παραγόντων κινδύνου και έχοντας κατά νου τη συχνότητα και τα χαρακτηριστικά των δύο αυτών καρκίνων και του εγκεφαλικού, σε σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία τους, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα.

##### Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

Πριν την έναρξη ή την επαναχορήγηση Θ.Ο.Υ. πρέπει να ληφθεί πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Το ιστορικό καθώς και οι αντενδείξεις και οι προειδοποιήσεις για τη χρήση πρέπει να χρησιμοποιηθούν ως οδηγός για τη φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης της πυέλου και του μαστού). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται περιοδικός έλεγχος, η συχνότητα και το είδος του οποίου θα εξατομικεύονται για κάθε γυναίκα. Οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με ποιες αλλαγές στους μαστούς πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό (βλέπε παρακάτω 'Καρκίνος του μαστού'). Παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μαστογραφίας, πρέπει να εκτελούνται σύμφωνα με τις τρέχουσες ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές ελέγχου, τροποποιημένες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες της κάθε ασθενούς.

##### Καταστάσεις που απαιτούν παρακολούθηση

- Αν υπάρχει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις ή υπήρχε παλαιότερα ή/και έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή προηγούμενης ορμονικής θεραπείας, η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι καταστάσεις αυτές ενδέχεται να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το LIVIAL και συγκεκριμένα:
  - Λειομύωμα (ινώματα της μήτρας) ή ενδομητρίωση
  - Ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλέπε παρακάτω)
    - Παράγοντες κινδύνου για οιστρογόνο-εξαρτώμενους όγκους, π.χ. κληρονομικότητα για καρκίνο του μαστού 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς
  - Υπέρταση
  - Ηπατικές διαταραχές (π.χ. αδένωμα του ήπατος)
  - Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειοπάθεια
  - Χολολιθίαση
  - Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
  - Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
  - Ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλέπε παρακάτω)
  - Επιληψία

- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση
- Παχυσαρκία

#### Αιτίες για άμεση διακοπή της θεραπείας:

Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση εμφάνισης μιας αντένδειξης καθώς και στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ίκτερος ή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Νέα έναρξη κεφαλαλγίας τύπου ημικρανίας
- Εγκυμοσύνη

#### Υπερπλασία του ενδομητρίου

- Τα διαθέσιμα στοιχεία από τις τυχαίοποιημένες μελέτες είναι αντικρουόμενα, ωστόσο, οι μελέτες παρατήρησης έχουν σταθερά δείξει πως οι γυναίκες στις οποίες χορηγείται τιβολόνη στην κανονική καθημερινή πρακτική είναι σε αυξημένο κίνδυνο να διαγνωστούν με καρκίνο του ενδομητρίου (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αυτές τις μελέτες ο κίνδυνος αυξάνεται με αυξανόμενη τη διάρκεια χρήσης. Η τιβολόνη αυξάνει το πάχος των τοιχωμάτων του ενδομητρίου, όπως αυτό μετρήθηκε με ενδοκολπικό υπέρηχο.
- Αιμορραγία εκ διαφυγής και εμφάνιση κηλίδων αίματος ενδέχεται να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας (βλέπε κεφάλαιο 5.1). Οι γυναίκες πρέπει να συμβουλευτούν να αναφέρουν οποιαδήποτε αιμορραγία εκ διαφυγής ή κηλίδες αίματος εάν αυτά τα φαινόμενα είναι ακόμη παρόντα μετά από 6 μήνες θεραπείας ή αυτά ξεκινούν μετά από αυτό το χρονικό διάστημα ή συνεχίζονται μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι γυναίκες πρέπει να παραπέμπονται για γυναικολογική διερεύνηση που πιθανόν να περιλαμβάνει βιοψία ενδομητρίου για να αποκλειστεί η περίπτωση κακοήθειας του ενδομητρίου.

#### Καρκίνος του μαστού

- Οι ενδείξεις αναφορικά με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σχέση με τη τιβολόνη δεν είναι οριστικές. Η Million Women Study (MWS) έδειξε στατιστικώς σημαντική αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού σε σχέση με τη χορήγηση δόσης 2.5mg. Ο κίνδυνος έγινε εμφανής μέσα σε λίγα χρόνια χορήγησης και αυξανόταν με τη διάρκεια χρήσης, επιστρέφοντας στην αρχική τιμή μέσα σε λίγα (το πολύ πέντε) χρόνια μετά τον τερματισμό της θεραπείας, βλέπε παράγραφο 4.8. Τα αποτελέσματα αυτά δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν στη μελέτη GPRD.

#### Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

- Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνο ή οιστρογόνο και προγεσταγόνο σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής, π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, καθώς και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει κατά δύο ή τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο σε γυναίκες που χρησιμοποιούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έναντι εκείνων που δεν χρησιμοποιούν. Στις μη χρήστριες, εκτιμάται ότι ο αριθμός των φλεβικών θρομβοεμβολών που θα εμφανιστούν μέσα σε 5 χρόνια θα είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 8 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Εκτιμάται ότι στις υγιείς γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης επί 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων φλεβικών θρομβοεμβολών σε χρονικό διάστημα 5 ετών θα είναι μεταξύ 2 και 6 (άριστη εκτίμηση =4) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 5 και 15 (άριστη εκτίμηση =9) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Η εμφάνιση παρόμοιου επεισοδίου είναι πιο πιθανή κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της θεραπείας από ότι σε αργότερο χρόνο. Δεν είναι γνωστό αν το LIVIAL φέρει το ίδιο επίπεδο κινδύνου.
- Στους γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνονται το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, η σοβαρή παχυσαρκία (BMI [Δείκτης μάζας σώματος] > 30 kg/m<sup>2</sup>) και ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ). Δεν υπάρχει συναίνεση ως προς τον πιθανό ρόλο των κισρών στα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

- Ασθενείς με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής ή γνωστές τάσεις για θρομβώσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολών. Η Θ.Ο.Υ. μπορεί να συμβάλει στον κίνδυνο αυτό. Ατομικό ή βαρύ οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολής ή υποτροπιάζουσας αυτόματης αποβολής θα πρέπει να διερευνάται προκειμένου να αποκλεισθεί η προδιάθεση για θρομβώσεις. Μέχρι να γίνει πλήρης αξιολόγηση των θρομβοφιλικών παραγόντων ή μέχρι να ξεκινήσει αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να θεωρείται ως αντένδειξη η χρήση Θ.Ο.Υ. στις εν λόγω ασθενείς. Για τις γυναίκες που είναι ήδη σε αντιπηκτική αγωγή απαιτείται προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους ως προς τη χρήση Θ.Ο.Υ.
- Ο κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή μπορεί να αυξηθεί προσωρινά με την παρατεταμένη ακινησία, μετά από μείζον τραύμα ή μείζονα χειρουργική επέμβαση. Όπως ισχύει για όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα μέτρα προφύλαξης προκειμένου να αποφεύγονται οι μετεγχειρητικές φλεβικές θρομβοεμβολές. Στις περιπτώσεις όπου, μετά από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, ιδιαίτερα κοιλιακή επέμβαση ή ορθοπεδική επέμβαση στα κάτω άκρα, πρέπει να ακολουθήσει παρατεταμένη ακινησία, θα πρέπει να μελετάται η περίπτωση προσωρινής διακοπής της Θ.Ο.Υ. 4 ή 6 εβδομάδες προ της επέμβασης, αν είναι δυνατόν. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξαναρχίζει πριν την πλήρη αποκατάσταση της κινητικότητας της γυναίκας.
- Αν εμφανιστεί φλεβική θρομβοεμβολή μετά την έναρξη της θεραπείας, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι είναι ανάγκη να επικοινωνούν αμέσως με τους γιατρούς τους όταν αντιμετωπίζουν κάποιο πιθανό σύμπτωμα θρομβοεμβολής (π.χ. επώδυνη διόγκωση σκέλους, αιφνίδιο άλγος στο θώρακα, δύσπνοια).

### Στεφανιαία νόσος

- Τυχατοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν απέδειξαν την ύπαρξη οφέλους για το καρδιαγγειακό σύστημα από τη συνεχή χορήγηση συνδυασμού συζευγμένων οιστρογόνων και οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης (MPA). Δύο εκτενείς κλινικές μελέτες (WHI και HERS, δηλαδή Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) έχουν δείξει πιθανώς αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης και κανένα συνολικό όφελος. Για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα από τυχατοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες διερεύνησης σχετικά με την επίδραση στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Για αυτό το λόγο δεν είναι βέβαιο, εάν τα ευρήματα αυτά ισχύουν και για άλλα σκευάσματα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

### Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

- Η τιβολόνη αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου από τον πρώτο κιόλας χρόνο θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Η αρχική τιμή κινδύνου για εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο εξαρτάται κυρίως από την ηλικία και επομένως η επίδραση της τιβολόνης είναι μεγαλύτερη στις μεγαλύτερες ηλικίες.

### Καρκίνος των ωοθηκών

- Σε ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες, η μακροχρόνια χρήση (τουλάχιστον 5-10 χρόνια) σκευασμάτων ορμονικής υποκατάστασης που περιέχουν μόνο οιστρογόνα σε γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Δεν είναι σαφές, εάν η μακροχρόνια χρήση της συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ενέχει διαφορετικό κίνδυνο από τη θεραπεία μόνο με οιστρογόνα.

### Άλλες καταστάσεις

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης κατά Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης –γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

- Το LIVIAL δεν ενδείκνυται για αντισύλληψη
  - Η θεραπεία με Livial οδηγεί σε μία μετρήσιμη δοσοεξαρτώμενη μείωση στα επίπεδα της HDL- χοληστερόλης (από -16.7% για τη δόση 1.25mg έως -21.8% για τη δόση 2.5 mg μετά από 2 χρόνια). Τα επίπεδα των ολικών τριγλυκεριδίων και της λιποπρωτεΐνης (α) μειώνονται επίσης. Η μείωση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της VLDL-C δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη. Τα επίπεδα της LDL-C ήταν αμετάβλητα. Η κλινική επίπτωση

αυτών των ευρημάτων δεν είναι ακόμη γνωστή.

- Τα οιστρογόνα ενδέχεται να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών, επομένως οι ασθενείς με νεφρική ή καρδιακή δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
- Γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια θεραπείας οιστρογονικής ή ορμονικής υποκατάστασης, επειδή, όταν υπάρχει αυτή η κατάσταση, με σύγχρονη λήψη οιστρογόνων, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μεγάλων αυξήσεων των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, που οδηγούν σε παγκρεατίτιδα.
- Η θεραπεία με LIVIAL οδηγεί σε πολύ μικρή μείωση της δεσμευτικής σφαιρίνης της θυροξίνης (TBG) και της ολικής T4. Τα επίπεδα της ολικής T3 δεν μεταβάλλονται. Το LIVIAL μειώνει τα επίπεδα της δεσμευτικής σφαιρίνης των στεροειδών ορμονών του φύλου (SHBG), ενώ τα επίπεδα της δεσμευτικής σφαιρίνης των κορτικοστεροειδών (CBG) και της κορτιζόλης που είναι στην κυκλοφορία δεν επηρεάζονται.

Δεν υπάρχουν συμπερασματικά στοιχεία για τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας. Υπάρχουν κάποια στοιχεία από τη μελέτη WHI για τον αυξημένο κίνδυνο πιθανής άνοιας σε γυναίκες που αρχίζουν τη χρήση συνεχούς συνδυασμένης θεραπείας συζευγμένων οιστρογόνων και οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης μετά την ηλικία των 65 ετών. Δεν είναι γνωστό, εάν τα ευρήματα αυτά έχουν εφαρμογή σε νεώτερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή για άλλα προϊόντα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ευαισθησία των ασθενών στα αντιπηκτικά μπορεί να αυξηθεί, επειδή κατά την θεραπεία με LIVIAL μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της ινωδολυτικής δραστηριότητας. Η επίδραση αυτή έχει αποδειχθεί με την βαρφαρίνη. Προσοχή χρειάζεται κατά τη ταυτόχρονη χρήση LIVIAL και αντιπηκτικών, ιδιαίτερα όταν ξεκινά ή διακόπτεται η ταυτόχρονη αγωγή με LIVIAL.

Μία *in vivo* μελέτη έδειξε ότι η ταυτόχρονη αγωγή με τιβολόνη επηρεάζει σε μέτριο βαθμό τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μιδαζολάμης, υποστρώματος 3A4 του κυτοχρώματος P<sub>450</sub>. Με βάση αυτό, φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με άλλα υποστρώματα CYP3A4 ίσως είναι αναμενόμενες. Εν τούτοις, η κλινική συσχέτιση εξαρτάται από τις φαρμακολογικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες του εμπλεκόμενου υποστρώματος.

Ουσίες που προκαλούν επαγωγή των ηπατικών ενζύμων, όπως τα βαρβιτουρικά, η καρβαμαζεπίνη, οι υδανταίνες, η πριμιδόνη, η φαινυλβουταζόνη, η γκριζεοφουλβίνη και η ριφαμπικίνη, μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό της Τιβολόνης, μειώνοντας έτσι τη δράση της.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

Το LIVIAL αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε κεφάλαιο 4.3). Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το LIVIAL, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί άμεσα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία από τη χρήση LIVIAL σε έγκυες γυναίκες. Κλινικές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε κεφάλαιο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος στον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το LIVIAL αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Livial δεν είναι γνωστό να έχει κάποια επίδραση στην εγρήγορση και συγκέντρωση.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτό το κεφάλαιο περιγράφει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν σε 21 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (συμπεριλαμβανομένης της μελέτης LIFT), σε 4079 γυναίκες που λάμβαναν θεραπευτικές δόσεις Τιβολόνης (1,25 ή 2,5 mg) και σε 3476 γυναίκες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας σε αυτές τις μελέτες κυμάνθηκε από 2 μήνες έως 4,5 χρόνια. Ο πίνακας 1 απεικονίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Τιβολόνη από ότι με εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 1

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες με LIVIAL

Κατηγορίες/Οργανικά συστήματα	Συνήθεις >1%, <10%	Ασυνήθεις >0.1%, <1%
-------------------------------	-----------------------	-------------------------

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος	Ακμή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Κολπικό έκκριμα Πάχυνση του τοιχώματος του ενδομητρίου Μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία Ευαισθησία μαστού Κνησμός γεννητικών οργάνων Κολπική καντιντίαση Κολπική αιμορραγία Άλγος πυέλου Δυσπλασία τραχήλου (μήτρας) Εκκρίσεις γεννητικών οργάνων από λοίμωξη Αιδοιοκολπίτιδα	Δυσανεξία μαστού Μυκητίαση Κολπική μυκητίαση Άλγο ς θηλή ς μαστ ού
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση σωματικού βάρους Επίχρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό*	

\* Στην πλειοψηφία επρόκειτο για καλοήθειες αλλαγές. Η παθολογία του τραχήλου της μήτρας (καρκίνωμα τραχήλου μήτρας) δεν αυξήθηκε με την τιβολόνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Κατά τη χρήση του προϊόντος στην αγορά άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν: ζάλη, εξάνθημα, κνησμός, σμηγματορροϊκή δερμάτωση, κεφαλαλγία, ημικρανία, οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της θολής όρασης), γαστρεντερική διαταραχή, καταθλιπτική διάθεση, οίδημα, επιδράσεις στο μυοσκελετικό σύστημα όπως αρθραλγία ή μυαλγία και μεταβολές στις παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας.

#### Καρκίνος του μαστού

Στη μελέτη MWS αναφέρεται ότι σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, η χρήση των διαφόρων σκευασμάτων θεραπείας συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (σχετικός κίνδυνος= 2,00 95% CI: 1,88 - 2,12) από ότι μόνο η χρήση οιστρογόνων (σχετικός κίνδυνος= 1,30 95%CI: 1,21 - 1,40) ή της τιβολόνης (σχετικός κίνδυνος= 1,45 95% CI: 1,25 - 1,68).

Στη MWS έχει εκτιμηθεί, από τη μέση συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις ανεπτυγμένες χώρες, ότι:

- Για τις γυναίκες που δεν έχουν λάβει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή τιβολίνη, περίπου 32 στις 1.000 αναμένεται να εμφανίσουν διεγνωσμένο καρκίνο του μαστού μεταξύ των ηλικιών 50 και 64 ετών.
- Για κάθε 1.000 χρήστριες ή πρόσφατες χρήστριες θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, ο αριθμός των νέων περιστατικών στη διάρκεια της περιόδου λήψης θα είναι:
  - Για χρήστριες θεραπείας υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα
    - μεταξύ 0 και 3 (άριστη εκτίμηση = 1,5) για 5ετή χρήση
    - μεταξύ 3 και 7 (άριστη εκτίμηση = 5) για 10ετή χρήση
  - Για χρήστριες συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης οιστρογόνων και προγεσταγόνων
    - μεταξύ 5 και 7 (άριστη εκτίμηση = 6) για 5ετή χρήση
    - μεταξύ 18 και 20 (άριστη εκτίμηση = 19) για 10ετή χρήση

Για τη τιβολόνη ο αριθμός των νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού ήταν συγκρίσιμος με αυτό για τις χρήστριες θεραπείας υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα.

#### Καρκίνος του ενδομητρίου

Στην τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη η οποία περιλάμβανε και γυναίκες οι οποίες δεν είχαν ελεγχθεί στην αρχή για ανωμαλίες του ενδομητρίου, και επομένως ανακλούσε την κλινική πρακτική, αναφέρθηκε ο υψηλότερος κίνδυνος για καρκίνο του ενδομητρίου (μελέτη LIFT, μέσος όρος ηλικίας 68 έτη). Σε αυτή τη μελέτη, καμία περίπτωση καρκίνου του μαστού δεν διαγνώστηκε στην ομάδα του

εικονικού φαρμάκου (n= 1.773) μετά από 2,9 έτη, σε σύγκριση με 4 περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου στην ομάδα της τιβολόνης (n= 1.746). Αυτό αντιστοιχεί στη διάγνωση 0.8 επιπρόσθετων περιστατικών καρκίνου του μαστού σε κάθε 1000 γυναίκες που χρησιμοποίησαν τιβολόνη για ένα χρόνο σε αυτή τη μελέτη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αύξηση του καρκίνου του ενδομητρίου κατά τη χρήση τιβολόνης διαπιστώθηκε και σε άλλες κλινικές μελέτες.

#### Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

- Μια τυχαίοποιημένη μελέτη με διάρκεια 2,9 έτη έχει υπολογίσει μία αύξηση 2,2 φορές στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες (μέση ηλικία 68 έτη) που χρησιμοποίησαν 1,25 mg τιβολόνης (28/2249) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (13/2257). Η πλειοψηφία των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (80%) ήταν ισχαιμικά.
- Ο βασικός κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ισχυρώς εξαρτώμενος από την ηλικία. Κατά συνέπεια, η αρχική συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε μια περίοδο 5 ετών υπολογίζεται να είναι 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 11 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών.

Για τις γυναίκες που χρησιμοποιούν τιβολόνη για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπρόσθετων περιστατικών αναμένεται να είναι περίπου 4 ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 50-59 ετών και 13 ανά 1000 χρήστριες 60- 69 ετών.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με οιστρογόνα-προγεσταγόνα:

- Οιστρογονοεξαρτώμενα νεοπλασμάτα, καλοήθη και κακοήθη, π.χ. καρκίνωμα του ενδομητρίου.
- Φλεβική θρομβοεμβολή, δηλ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στην πύελο ή τα κάτω άκρα και η πνευμονική εμβολή, είναι πιο συχνή στις γυναίκες που χρησιμοποιούν Θ.Ο.Υ. έναντι εκείνων που δεν χρησιμοποιούν. Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4.
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Χολοκυστοπάθεια.
  - Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: χλόασμα, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα.
  - Πιθανή άνοια (βλέπε παράγραφο 4.4)

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η οξεία τοξικότητα της Τιβολόνης στα ζώα είναι πολύ μικρή. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται τοξικά συμπτώματα στον άνθρωπο σε περίπτωση ταυτόχρονης λήψης πολλών δισκίων. Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας πιθανόν να εμφανισθούν ναυτία και έμετος. Σε θήλαα άτομα είναι δυνατό να εμφανισθεί κολπική αιμορραγία. Αντίδοτα δεν είναι γνωστά. Αν είναι αναγκαίο μπορεί να δοθεί συμπτωματική θεραπεία. Αν προκύψει ανάγκη ο ασθενής πρέπει να απευθύνεται στο Κέντρο Δηλητηριάσεων Αθηνών τηλ. 210 7793777.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Κωδικός ATC: G03CX01

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Αφού χορηγηθεί από το στόμα, η Τιβολόνη μεταβολίζεται γρήγορα σε τρία συστατικά, που συμβάλλουν στο φαρμακοδυναμικό προφίλ του LIVIAL. Η Τιβολόνη έχει οιστρογονική, προγεσταγονική και ανδρογονική δράση. Δύο από τους μεταβολίτες (3α-OH- Tibolone και 3β-OH-Tibolone) έχουν οιστρογονική δράση, ενώ ο τρίτος μεταβολίτης (Δ<sup>4</sup>-ισομερές της Τιβολόνης) έχει προγεσταγονική και ανδρογονική δράση.

Το LIVIAL υποκαθιστά τη μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων στην εμμηνοπαυσιακή γυναίκα και την ανακουφίζει από τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα. Το LIVIAL προλαμβάνει την οστική απώλεια που ακολουθεί την εμμηνοπαυση ή την ωθηκεκτομή.

#### Μελέτες *in vitro*:

Οι μελέτες *in vitro* υποδηλώνουν ότι η Τιβολόνη ασκεί επιλεκτικές προς τους ιστούς επιδράσεις, λόγω τοπικού μεταβολισμού και τοπικών επιδράσεων στα ενζυμικά συστήματα. Το Δ<sup>4</sup>-ισομερές σχηματίζεται

κυρίως στον ιστό του ενδομητρίου. Στο μαστό, η Τιβολόνη αναστέλλει το ένζυμο σουλφατάση και ως εκ τούτου, μειώνονται τα επίπεδα 3-OH μεταβολίτη της τιβολόνης σε αυτόν τον ιστό. Η κλινική σημασία αυτών των μελετών δεν είναι γνωστή (βλέπε κεφάλαιο 4.8).

#### Πληροφορίες για το LIVIAL από τις κλινικές μελέτες

- Ανακούφιση των συμπτωμάτων οιστρογονικής ανεπάρκειας
  - Η ανακούφιση από τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα παρατηρείται γενικά μέσα σε λίγες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας.
- Επιδράσεις στο ενδομήτριο και προφίλ αιμόρροιας
  - Υπάρχουν αναφορές υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία με τιβολόνη (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8).
  - Αμηνόρροια έχει αναφερθεί από το 88% των γυναικών που λάμβαναν τιβολόνη 2,5 mg μετά από 12 μήνες θεραπείας. Αιμόρροια και/ή κηλίδες αίματος αναφέρθηκαν από το 32,6% των γυναικών κατά τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας, και από το 11,6% των γυναικών μετά από 11-12 μήνες χρήσης.
- Πρόληψη της οστεοπόρωσης
  - Η ανεπάρκεια οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης συνδέεται με αυξημένη οστική εναλλαγή και μείωση της οστικής μάζας. Η προστασία φαίνεται να είναι αποτελεσματική για όσο διάστημα συνεχίζεται η θεραπεία. Μετά τη διακοπή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, η απώλεια της οστικής μάζας είναι παρόμοια με αυτήν των γυναικών που δεν λαμβάνουν θεραπεία.
  - Στη μελέτη LIFT η τιβολόνη μείωσε τον αριθμό των γυναικών (μέσος όρος 68 έτη) με νέα σπονδυλικά κατάγματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των 3 ετών της αγωγής (ITT : σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων τιβολόνης προς εικονικό φάρμακο 0,57. 95% CI [0,42, 078]).
  - Μετά από 2 χρόνια θεραπείας με LIVIAL 2,5 mg, η αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα ήταν  $2.6 \pm 3.8\%$ . Το ποσοστό των γυναικών στις οποίες διατηρήθηκε ή αυξήθηκε η οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή χώρα ήταν 76%. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μια δεύτερη κλινική μελέτη.
  - Το LIVIAL (2,5 mg) έχει επίσης επίδραση στην οστική πυκνότητα του ισχίου. Σε μία μελέτη, η αύξηση μετά από 2 χρόνια ήταν  $0,7 \pm 3,9\%$  στον αυχένα του μηριαίου οστού και  $1,7 \pm 3,0\%$  στο σύνολο του ισχίου. Το ποσοστό των γυναικών στις οποίες διατηρήθηκε ή αυξήθηκε η οστική πυκνότητα στην περιοχή του ισχίου ήταν 72,5%. Μια δεύτερη κλινική μελέτη έδειξε ότι η αύξηση μετά από 2 χρόνια ήταν  $1,3 \pm 5,1\%$  στον αυχένα του μηριαίου οστού και  $2,9 \pm 3,4\%$  στο σύνολο του ισχίου. Το ποσοστό των γυναικών στις οποίες διατηρήθηκε ή αυξήθηκε η οστική πυκνότητα στην περιοχή του ισχίου ήταν 84.7%.
- Επιδράσεις στο μαστό
  - Στις κλινικές μελέτες, δεν αυξήθηκε η μαστογραφική πυκνότητα στις γυναίκες που έλαβαν αγωγή με LIVIAL σε σύγκριση με τις γυναίκες που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η Τιβολόνη απορροφάται γρήγορα και σε μεγάλο βαθμό. Χάρη στον ταχύ μεταβολισμό, τα επίπεδα της Τιβολόνης στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλά. Τα επίπεδα του Δ<sup>4</sup>-ισομερούς της Τιβολόνης στο πλάσμα είναι επίσης πολύ χαμηλά. Κατά συνέπεια, κάποιες από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους δεν μπορούσαν να προσδιοριστούν. Τα μέγιστα επίπεδα των 3α-OH και 3β-OH μεταβολιτών στο πλάσμα είναι υψηλότερα αλλά δεν παρατηρείται συσσώρευση.

**Πίνακας 2 Φαρμακοκινητικές παράμετροι του LIVIAL (2,5 mg)**

	Tibolone		3α-OH μεταβολίτης		3β-OH μεταβολίτης		Δ <sup>4</sup> -ισομερές	
	ΜΔ	ΠΔ	ΜΔ	ΠΔ	ΜΔ	ΠΔ	ΜΔ	ΠΔ
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C <sub>average</sub>	--	--	--	1,88	--	--	--	--
T <sub>max</sub> (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
T <sub>1/2</sub> (h)	--	--	5,78	7,71	5,87	--	--	--



C <sub>min</sub> (ng/ml)	--	--	--	0,23	--	--	--	--
AUC <sub>0-24</sub> (ng/ml.h)	--	--	53,23	44,73	16,23	9,20	--	--

ΜΔ = Μονή (εφάπαξ) Δόση, ΠΔ = Πολλαπλή Δόση

Η απέκκριση της Τιβολόνης γίνεται κυρίως με τη μορφή συζευγμένων (κυρίως θειικών) μεταβολιτών. Μέρος της χορηγούμενης ουσίας απεκκρίνεται από τα ούρα, αλλά ως επί το πλείστον απομακρύνεται μέσω των κοπράνων.

Η κατανάλωση τροφής δεν έχει σημαντική επίδραση στο βαθμό της απορρόφησης.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για την Τιβολόνη και τους μεταβολίτες της βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητες από τη νεφρική λειτουργία.

### 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Σε μελέτες σε ζώα, η Τιβολόνη είχε αντι-γονιμοποιητικές και εμβρυοτοξικές επιδράσεις λόγω των ορμονικών ιδιοτήτων της. Η Τιβολόνη δεν αποδείχθηκε τερατογόνος σε ποντίκια και αρουραίους. Εμφάνισε τερατογόνο δυναμικό σε κουνέλια σε δοσολογία που προσέγγιζε την δόση πρόκλησης αποβολής (βλέπε κεφάλαιο 4.6). Η Τιβολόνη δεν είναι γενετοξική σε συνθήκες *in vivo*. Αν και παρατηρήθηκε κάποια καρκινογόνος δράση σε κάποια είδη αρουραίων (όγκοι του ήπατος) και ποντικών (όγκοι της ουροδόχου κύστης), η κλινική συσχέτιση δεν έχει επιβεβαιωθεί.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τα δισκία LIVIAL 2,5 mg περιέχουν: potato starch, magnesium stearate, ascorbyl palmitate και lactose monohydrate.

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται

### 6.3 Διάρκεια ζωής

Δισκία LIVIAL 2,5 mg: 24 μήνες.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δισκία LIVIAL 2,5 mg: Φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία σε σκοτεινό μέρος.

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία LIVIAL είναι συσκευασμένα σε πλακέτες "push through" που αποτελούνται από διαφανές άχρωμο PVC και λεπτό φύλλο αλουμινίου. Η κοιλότητα που σχηματίζεται μεταξύ των δύο υλικών και περιέχει τα δισκία είναι επικαλυμμένη από υλικό που εξασφαλίζει την στεγανότητα.

Το LIVIAL 2,5 mg διατίθεται στη συσκευασία: κουτί με μία πλακέτα με 30 δισκία.

### 6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Δεν είναι απαραίτητες

### 6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

N.V. ORGANON HOLLAND

Τοπικός Αντιπρόσωπος: Schering Plough A.Φ.Β.Ε.Ε.

## 7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LIVIAL 2,5 mg: 21473/3-4-2008

## 8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

LIVIAL 2,5 mg: 21 Ιανουαρίου 2005

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ