

# Liberen<sup>®</sup>

Relugolix, Estradiol & Norethisterone Acetate

## COMPOSITION

**Liberen<sup>®</sup>** Tablet: Each film coated tablet contains a fixed-dose combination of Relugolix INN 40 mg, Estradiol BP 1 mg (as Hemihydrate) and Norethisterone Acetate BP 0.5 mg.

## DESCRIPTION

**Liberen<sup>®</sup>** is a combination of relugolix, estradiol and norethisterone acetate. Relugolix is a non-peptide GnRH receptor antagonist that competitively binds to pituitary GnRH receptors, thereby reducing the release of Luteinizing Hormone (LH) and Follicle-Stimulating Hormone (FSH), leading to decreased serum concentrations of the ovarian sex hormones estradiol and progesterone and reduced bleeding associated with uterine fibroids.

Estradiol acts by binding to nuclear receptors that are expressed in estrogen-responsive tissues. As a component of **Liberen<sup>®</sup>**, the addition of exogenous estradiol may reduce the increase in bone resorption and resultant bone loss that can occur due to a decrease in circulating estrogen concentrations from relugolix alone.

Progestins such as norethisterone act by binding to nuclear receptors that are expressed in progesterone-responsive tissues. As a component of **Liberen<sup>®</sup>**, norethisterone may protect the uterus from the potential adverse endometrial effects of unopposed estrogen.

## INDICATION

**Liberen<sup>®</sup>** is indicated for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine leiomyomas (fibroids) and management of moderate to severe pain associated with endometriosis.

## DOSE & ADMINISTRATION

- Exclude pregnancy and discontinue hormonal contraceptives prior to **Liberen<sup>®</sup>** initiation.
- Orally one tablet once daily.
- In case of missed dose of **Liberen<sup>®</sup>**, need to take as soon as possible the same day and then resume regular dosing the next day at the usual time.
- If concomitant use of oral P-gp inhibitors is unavoidable, need to take **Liberen<sup>®</sup>** at least 6 hours before taking the P-gp inhibitor.

## CONTRAINDICATION

- High risk of arterial, venous thrombotic or thromboembolic disorder.
- Pregnancy.
- Known osteoporosis.
- Current or history of breast cancer or other hormone sensitive malignancies.
- Known hepatic impairment or disease.
- Undiagnosed abnormal uterine bleeding.
- Known hypersensitivity to relugolix, estradiol or norethisterone acetate.

## WARNING AND PRECAUTION

- *Thromboembolic disorders and vascular events:* Discontinue **Liberen<sup>®</sup>** if an arterial or venous thrombotic, cardiovascular, or cerebrovascular event occurs.
- *Bone Loss:* Decreases in Bone Mineral Density (BMD) that may not be completely reversible.

- *Depression, mood disorders and suicidal ideation:* Advise patients to seek medical attention for new onset or worsening depression, anxiety or other mood changes.
- *Risk of early pregnancy loss:* Can cause early pregnancy loss. Advise women to use effective non-hormonal contraception.

## SIDE EFFECTS

Most common adverse reactions (incidence  $\geq$  3%) are: Hot flush, Hyperhidrosis or night sweats, Uterine bleeding, Alopecia, Decreased libido.

## USE IN PREGNANCY & LACTATION

**Pregnancy:** Based on findings from animal studies and its mechanism of action, **Liberen<sup>®</sup>** may cause early pregnancy loss. Discontinue **Liberen<sup>®</sup>** if pregnancy occurs during treatment.

**Lactation:** There is no data on the presence of relugolix or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child or the effects on milk production. Relugolix was detected in milk in lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.

### Use in children & adolescents:

Safety and effectiveness of **Liberen<sup>®</sup>** in pediatric patients have not been established.

## DRUG INTERACTION

With medicine: P-gp Inhibitors: Co-administration of **Liberen<sup>®</sup>** with P-gp inhibitors increases the AUC and maximum concentration (C) of relugolix and may increase the risk of adverse reactions associated with **Liberen<sup>®</sup>**.

Combined P-gp and Strong CYP3A Inducers: Use of **Liberen<sup>®</sup>** with combined P-gp and strong CYP3A max estradiol and/or norethisterone and may decrease the inducers decreases the AUC and C of relugolix. therapeutic effects of **Liberen<sup>®</sup>**.

With food and others: Grapefruit juice may increase the plasma concentrations of orally administered drugs that are substrates of the CYP450 3A4 isoenzyme.

## OVERDOSE

Overdosage of estrogen plus progestin may cause nausea, vomiting, breast tenderness, abdominal pain, drowsiness, fatigue, and withdrawal bleeding. Supportive care is recommended if an overdose occurs. The amount of relugolix, estradiol or norethisterone removed by hemodialysis is unknown.

## STORAGE

Store below 30°C and dry place, Keep away from light. Keep out of the reach of children.

## PACKING

**Liberen<sup>®</sup>** Tablet: Each box contains 1 x 10's tablets in a Alu-Alu blister pack.



Manufactured by:  
**Nuvista Pharma Limited**  
48, Tongi industrial area, Gazipur, Bangladesh  
A subsidiary of Beximco Pharma

3022000399 V01

# লিবারেন®

রেলুগলিন্স, ইস্ট্রাডিওল এবং নরইথিস্টেরন এসিটেট

## উপাদান

লিবারেন® ট্যাবলেট: প্রতিটি ট্যাবলেটে রয়েছে রেলুগলিন্স আইএনএন ৪০ মি.গ্রা., ইস্ট্রাডিওল বিপি ১ মি.গ্রা. (হেমিহাইড্রেট হিসেবে) এবং নরইথিস্টেরন এসিটেট বিপি ০.৫ মি.গ্রা.।

## বর্ননা

লিবারেন® একটি রেলুগলিন্স, ইস্ট্রাডিওল এবং নরইথিস্টেরন এসিটেটের সংমিশ্রণ। রেলুগলিন্স একটি নন-পেপটাইড জিএনআরএইচ রিসেপ্টর এন্টাগোনিষ্ট যা প্রতিযোগিতামূলকভাবে পিটুইটারি জিএনআরএইচ রিসেপ্টরের সাথে আবদ্ধ হয়, ফলশ্রুতিতে লিউটেনাইজিং হরমোন এবং ফলিকল-স্টিমুলেটিং হরমোন - এর নিঃসরণ হ্রাস পায়, যার ফলে ওভারিওন সেক্স হরমোন ইস্ট্রাডিওল এবং প্রজেষ্টেরনের সিরাম ঘনত্ব কমে যায় এবং জরায়ু ফাইব্রয়েড সংশ্লিষ্ট রক্তপাত হ্রাস পায় প্রোজেস্টেরন প্রতিক্রিয়াশীল টিস্যুতে প্রকাশ পায় এমন নিউক্লিয়ার রিসেপ্টরের সাথে আবদ্ধ হয়ে ইস্ট্রাডিওল কাজ করে। লিবারেন®-এর একটি উপাদান হিসেবে, শুধুমাত্র রেলুগলিন্স থেকে সম্বলিত ইস্ট্রোজেনের ঘনত্ব হ্রাসের কারণে হাড়ের ক্ষয়-ক্ষতি বৃদ্ধি হওয়া কমাতে এল্ডোজেনাস ইস্ট্রাডিওল কাজ করে। প্রোজেস্টেরন প্রতিক্রিয়াশীল টিস্যুতে প্রকাশ পায় এমন নিউক্লিয়ার রিসেপ্টরের সাথে আবদ্ধ হয়ে প্রোজেস্টিন হিসেবে নরইথিস্টেরন কাজ করে। লিবারেন®-এর একটি উপাদান হিসেবে, নরইথিস্টেরন জরায়ুকে অপ্রতিরোধ্য ইস্ট্রোজেনের সম্ভাব্য এন্ডোমেট্রিয়াল প্রতিকূল প্রভাব থেকে রক্ষা করে।

## নির্দেশনা

মহিলাদের ইউটেরাইন লিওমায়োমা (ফাইব্রয়েড) সংশ্লিষ্ট মাসিকের সময় অতিরিক্ত রক্তপাতের চিকিৎসা এবং এন্ডোমেট্রিওসিস এর ফলে সৃষ্ট মাঝারী থেকে তীব্র ব্যথা উপশমে লিবারেন নির্দেশিত।

## সেবনবিধি ও মাত্রা

- লিবারেন® শুরু আগে গর্ভাবস্থা এবং হরমোনজনিত গর্ভনিরোধক বন্ধ রাখতে হবে। প্রতিদিন একটি করে ট্যাবলেট মুখে গ্রহণ করতে হবে।
- লিবারেন® গ্রহণ করতে ভুলে গেলে একই দিনে যত তাড়াতাড়ি সম্ভব ভুলে যাওয়া ডোজটি নেওয়া এবং পরের দিন স্বাভাবিক সময়ে নিয়মিত ডোজ পুনরায় শুরু করা দরকার।
- একই সাথে মুখে গ্রহণের পি-জিপি ইনহিবিটর অনিবার্য হলে, পি-জিপি ইনহিবিটর নেওয়ার কমপক্ষে ৬ ঘন্টা আগে লিবারেন® গ্রহণ করা দরকার।

## প্রতিনির্দেশনা

- ধমনি, ভেনাস থ্রম্বোটিক বা থ্রম্বোইমোলিক ডিসঅর্ডারের উচ্চ ঝুঁকি।
- গর্ভাবস্থা।
- পরিচিত বা জানা অস্টিওপোরোসিস।
- স্তন ক্যান্সার বা ক্যান্সারের ইতিহাস বা অন্যান্য হরমোন-সংবেদনশীল ম্যালিগন্যান্সি।
- পরিচিত বা জানা হেপাটিক রোগ।
- অজ্ঞাত অস্বাভাবিক জরায়ুর রক্তপাত
- রেলুগলিন্স, ইস্ট্রাডিওল বা নরইথিস্টেরন এসিটেট-এর প্রতি অতি সংবেদনশীলতা।

## সতর্কতা ও সাবধানতা

- থ্রম্বোইমোলিক ডিসঅর্ডার এবং ভাস্কুলার ইভেন্ট: যদি ধমনি বা শিরাস্থ থ্রম্বোটিক, কার্ডিওভাস-কুলার বা সেরিব্রোভাসকুলার ঘটনা ঘটে তবে লিবারেন® বন্ধ করতে হবে।
- হাড়ের ক্ষয়: হাড়ের খনিজ ঘনত্ব (বিএমডি) কমে যায় যা পুনরায় সম্পূর্ণরূপে নাও ফিরে আসতে পারে।
- বিষণ্ণতা, মূড ডিসঅর্ডার এবং আত্মহত্যার প্রচেষ্টা: বিষণ্ণতা, উদ্বেগ বা অন্যান্য মূড ডিসঅর্ডারের ক্ষেত্রে রোগীদের চিকিৎসা নেওয়ার পরামর্শ দিতে হবে।

- দ্রুত গর্ভধারণের ক্ষতির ঝুঁকি: দ্রুত গর্ভধারণে ক্ষতি হতে পারে। মহিলাদেরকে কার্যকর নন-হরমোনাল গর্ভনিরোধক ব্যবহার করার পরামর্শ দিতে হবে।

## পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া

অতি সাধারণ বিরূপ প্রতিক্রিয়ার (ঘটনা  $\geq$  ৩%) মধ্যে রয়েছে: হট ফ্লাশ, হাইপারহাইড্রোসিস বা রাতে ঘাম হওয়া, জরায়ুর রক্তপাত, অ্যালোপেসিয়া বা মাথায় টাক, যৌনকামনা কমে যাওয়া।

## গর্ভাবস্থায় ও স্তন্যদানকালে ব্যবহার

গর্ভাবস্থা: প্রাণীদেহে গবেষণায় এবং ওষুধের কার্যপ্রণালীর ফলাফলের উপর ভিত্তি করে দেখা যায়, লিবারেন® গর্ভাবস্থার প্রথম দিকে ক্ষতির কারণ হতে পারে। চিকিৎসাকালীন সময় গর্ভাবস্থা দেখা দিলে লিবারেন® বন্ধ করুন।

## স্তন্যদানকালে:

বুকের দুধে রেলুগলিন্স বা এর বিপাকীয় পদার্থের উপস্থিতি, বুকের দুধ খাওয়ানো শিশুর উপর প্রভাব বা দুধ উৎপাদনের উপর প্রভাব সম্পর্কে কোন তথ্য নেই। স্তন্যদানকারী ইঁদুরের দুধে রেলুগলিন্স শনাক্ত হয়েছিল। যখন কোনো ওষুধ পশুর দুধে পাওয়া যায়, তখন সেই ওষুধটি মানুষের দুধেও থাকার সম্ভাবনা থাকে।

## শিশু ও বয়ঃসন্ধিকালীন ব্যবহার:

শিশু রোগীদের ক্ষেত্রে লিবারেন®-এর নিরাপত্তা এবং কার্যকারিতা এখনো প্রতিষ্ঠিত হয়নি।

## ওষুধের মিথস্ক্রিয়া

অন্যান্য ওষুধের সাথে: পি-জিপি ইনহিবিটরস: একই সাথে পি-জিপি ইনহিবিটর এবং লিবারেন® গ্রহণে রেলুগলিন্স-এর এ.ইউ.সি এবং সর্বাধিক ঘনত্ব (সিম্যান্স) বৃদ্ধি করে এবং লিবারেন® এর প্রতিকূল প্রতিক্রিয়া গুলোর ঝুঁকি বাড়াতে পারে।

সম্মিলিত পি-জিপি এবং শক্তিশালী (সি.ওয়াই.পি ৩এ) উদ্দীপক: সম্মিলিত পি-জিপি এবং শক্তিশালী (সি.ওয়াই.পি ৩এ) উদ্দীপকের সাথে লিবারেন® ব্যবহারে রেলুগলিন্স, ইস্ট্রাডিওল এবং/অথবা নরইথিস্টেরন এর এ.ইউ.সি এবং ঘনত্ব হ্রাস করে, লিবারেন®-এর থেরাপিউটিক প্রভাব হ্রাস করতে পারে।

খাবার ও অন্যান্যের সাথে: জাম্বুরার রস সি.ওয়াই.পি ৪৫০ ৩এ৪ আইসোএনজাইমের সাবস্ট্রেট সমৃদ্ধ মুখে খাওয়া ওষুধের প্রাথম ঘনত্ব বাড়াতে পারে।

## মাত্রাধিক্য

মাত্রাধিক্যের কারণে বমি বমি ভাব, বমি, স্তনে কোমলতা, পেটে ব্যথা, তন্দ্রা, ক্লান্তি এবং উইথড্রয়াল ড্রিডিং হতে পারে। মাত্রাধিক্যের ক্ষেত্রে সহায়ক যত্নের পরামর্শ দেওয়া হয়। হেমোডায়ালিসিস দ্বারা শরীর থেকে রেলুগলিন্স, ইস্ট্রাডিওল অপসারণ-এর উপায় এখনও অজানা।

## সংরক্ষণ

আলো থেকে দূরে, ৩০° সে.-এর নীচে ও শুষ্ক স্থানে রাখুন। শিশুদের নাগালের বাহিরে রাখুন।

## সরবরাহ

লিবারেন® ট্যাবলেট: প্রতিটি বাক্সে এ্যালু-এ্যালু ব্লিস্টার প্যাকে ১ X ১০ টি ট্যাবলেট রয়েছে।



প্রস্তুতকারকঃ

নুভিস্টা ফার্মা লিমিটেড

৪৮, টঙ্গী শিল্প এলাকা, গাজীপুর, বাংলাদেশ

বেঞ্জিমিন ফার্মা এর একটি সার্বসিডারী প্রতিষ্ঠান