



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Liviella®  
2,5 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 2,5 mg Tibolon.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, runder, flacher Tablette mit abgeschragten Kanten, einem Durchmesser von 6 mm und der Gravur „MK 2“ auf der einen Seite und „Organon \*\*\*“ auf der anderen Seite der Tablette.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt.

Bei allen Frauen sollte einer Entscheidung, Tibolon zu verschreiben, eine Bewertung der Gesamtrisiken der individuellen Patientin zugrunde gelegt werden. Insbesondere bei Frauen über 60 Jahren sollte auch das Schlaganfallrisiko berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung beträgt eine Tablette täglich. Eine Dosisanpassung für ältere Menschen ist nicht erforderlich. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder einem anderen Getränk eingenommen werden, bevorzugt jeden Tag zur gleichen Uhrzeit.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer (siehe auch Abschnitt 4.4) anzuwenden.

Eine separate Gestagen-Gabe sollte zusätzlich zu der Behandlung mit Liviella nicht erfolgen.

#### Beginn der Behandlung mit Liviella

Frauen, bei denen die Menopause auf natürliche Weise einsetzt, sollten die Behandlung mit Liviella frühestens 12 Monate nach ihrer letzten natürlichen Monatsblutung beginnen. Im Falle einer operativ bedingten Menopause kann die Behandlung mit Liviella sofort begonnen werden.

Jede irreguläre/unerwartete Vaginalblutung, egal ob unter einer HRT-Behandlung oder nicht, sollte vor Beginn der Behandlung mit Liviella medizinisch abgeklärt werden, um eine Malignität auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

#### Wechsel ausgehend von einem sequenziellen oder kombiniert-kontinuierlichen HRT-Produkt

Bei einem Wechsel ausgehend von einem sequenziellen HRT-Produkt sollte die Behandlung mit Liviella am nächsten Tag nach dem Beenden der vorherigen Behandlung

begonnen werden. Bei einem Wechsel ausgehend von einem kombiniert-kontinuierlichen HRT-Produkt kann die Behandlung mit Liviella zu einem beliebigen Zeitpunkt begonnen werden.

#### Vergessen einer Dosis

Eine vergessene Dosis sollte, nachdem dies bemerkt wurde, schnellstmöglich eingenommen werden, es sei denn, die Einnahme ist bereits mehr als 12 Stunden überfällig. In letzterem Fall sollte die vergessene Dosis nicht nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur normal vorgesehenen Zeit eingenommen werden. Das Vergessen einer Dosis kann die Wahrscheinlichkeit für eine Durchbruchblutung oder Schmierblutung erhöhen.

## 4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht – Tibolon erhöhte das Risiko des Wiederauftretens der Brustkrebskrankung in einer Placebo-kontrollierten Studie.
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- jegliche bestehende oder anamnestisch bekannte arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke)
- akute Lebererkrankung oder Lebererkrankungen in der Vorgeschichte, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tibolon sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden angewendet werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Tibolon sollte nur so lange angewendet werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Bei jeder Frau sollte das Schlaganfallrisiko und das Brustkrebsrisiko und bei Frauen mit intaktem Uterus auch das Risiko für Endometriumkrebs sorgfältig unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren beurteilt werden (siehe auch weiter unten und Abschnitt 4.8). Hierbei sollten Häufigkeit und Charakteristika beider Krebserkrankungen und eines Schlaganfalls im Hinblick auf das Ansprechen auf die Therapie, Morbidität und Mortalität berücksichtigt werden.

#### Medizinische Untersuchung / Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine voll-

ständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

#### Befunde, die eine Überwachung erforderlich machen

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Behandlung mit Liviella auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Thromboembolien in der Anamnese oder entsprechende Risikofaktoren (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

#### Gründe für einen sofortigen Abbruch der Behandlung

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen

#### Endometriumkrebs

Die vorliegenden Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien sind widersprüchlich. Beobachtungsstudien zeigen jedoch übereinstimmend, dass Frauen, denen Tibolon in der klinischen Praxis verschrieben wird, ein erhöhtes Risiko für die Diagnose eines Endometriumkrebs haben (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Studien stieg das Risiko mit zunehmender Behandlungsdauer an. Mit transvaginalen Ultraschall wurde eine Zunahme

der Endometriumdicke unter Tibolon gemessen.

- Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten (siehe auch Abschnitt 5.1). Den Patientinnen sollte geraten werden, sich mit jeder Durchbruch- oder Schmierblutung, die nach 6-monatiger Behandlung auftritt oder nach Therapieende anhält, an ihren Arzt zu wenden. Bei der Patientin sollte dann eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden, die wahrscheinlich eine Biopsie des Endometriums mit einschließt, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.

#### Brustkrebs

- Hinweise bezüglich eines Brustkrebsrisikos in Verbindung mit Tibolon sind nicht schlüssig. Die Million Women Study (MWS) hat einen signifikanten Anstieg des Brustkrebsrisikos in Verbindung mit einer Dosis von 2,5 mg festgestellt. Das Risiko zeigte sich nach einigen Anwendungsjahren, stieg mit zunehmender Behandlungsdauer an und kehrte einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück (siehe Abschnitt 4.8). In einer Studie basierend auf der General Practitioners Research Database konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden.

#### Venöse Thromboembolie

- Eine Hormonsubstitutionstherapie mit Estrogenen oder Estrogen-Gestagen-Kombinationen ist mit einem erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie und in epidemiologischen Untersuchungen zeigte sich ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko bei Anwenderinnen dieser Therapie gegenüber Nicht-Anwenderinnen. Es wird geschätzt, dass bei 1.000 Nicht-Anwenderinnen in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50–59 Jahren auftreten und 8 Fälle in der Altersgruppe von 60–69 Jahren. Unter 1.000 gesunden Frauen, die Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie für einen Zeitraum von 5 Jahren anwenden, treten nach dieser Schätzung zusätzlich 2 bis 6 (bester Schätzer = 4) Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50–59 Jahren auf und zwischen 5 bis 15 Fälle (bester Schätzer = 9) in der Altersgruppe von 60–69 Jahren. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später. Es ist nicht bekannt, ob Liviella ein Risiko gleicher Höhe in sich birgt.
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören eine entsprechende persönliche oder familiäre Belastung, ein erhebliches Übergewicht (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) sowie ein systemischer Lupus erythematodes (SLE). Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.
- Patientinnen mit VTE in der Anamnese oder bekannter Thrombophilie haben ein

erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonsubstitutionstherapie kann dieses Risiko erhöhen. Eine persönliche oder starke familiäre Belastung in Bezug auf VTE oder wiederholte Spontanaborte in der Anamnese sollten zum Ausschluss einer thrombophilen Prädisposition abgeklärt werden. Bis dahin bzw. bis zum Beginn einer Behandlung mit Antikoagulantien ist eine Hormonsubstitutionstherapie kontraindiziert. Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulantien behandelt werden, müssen Nutzen und Risiko einer Hormonsubstitutionstherapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

- Das VTE-Risiko kann bei längerer Immobilisierung, einem schwereren Trauma oder einer größeren Operation zeitweilig erhöht sein. Bei Patientinnen unter Hormonsubstitutionstherapie müssen, wie bei allen postoperativen Patientinnen, die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation äußerst genau eingehalten werden. Wenn nach einer vorgesehenen Operation, vor allem im abdominalen oder im orthopädischen Bereich an den unteren Extremitäten, mit einer längeren Immobilisierung zu rechnen ist, sollte erwogen werden, ob eine zeitweilige Unterbrechung der Hormonsubstitutionstherapie 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff möglich ist. Die Behandlung sollte ggf. erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der Hormonsubstitutionstherapie entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

#### Koronare Herzkrankheit (KHK)

- Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen kardiovaskulären Nutzen einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten Estrogenen und MPA. Zwei große klinische Studien (WHI-Kombi-Studie und HERS [= Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study]) zeigten ein möglicherweise erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Morbidität im ersten Jahr der Anwendung und insgesamt keinen Nutzen. Für andere Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie gibt es nur wenige Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien, in denen die Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität untersucht wurde. Daher ist es unklar, ob diese Ergebnisse auch auf andere HRT-Arzneimittel übertragen werden können.

#### Schlaganfall

- Tibolon erhöht das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall vom ersten Behandlungsjahr an (siehe Abschnitt 4.8). Das Grundrisiko für einen Schlaganfall ist stark altersabhängig, so dass die Aus-

wirkung von Tibolon im höheren Alter größer ist.

#### Ovarialkarzinom

- Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie bei hysterektomierten Frauen ist nach Ergebnissen einiger epidemiologischer Studien mit einem erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Derzeit kann nicht sicher beurteilt werden, ob Langzeitanwendung von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie demgegenüber ein anderes Risiko mit sich bringt.

#### Sonstige Erkrankungszustände

- Liviella ist nicht zur kontrazeptiven Anwendung bestimmt.
- Die Behandlung mit Liviella führt zu einer deutlichen, dosisabhängigen Abnahme der HDL-Cholesterol-Spiegel (zwischen –16,7 % mit 1,25 mg und –21,8 % mit 2,5 mg nach 2 Jahren). Gesamt-Triglyzerid- und Lipoprotein(a)-Spiegel nehmen auch ab. Die Abnahme der Gesamt-Cholesterol- und VLDL-Cholesterol-Spiegel ist nicht dosisabhängig. Der LDL-Cholesterol-Spiegel bleibt unverändert. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist noch nicht bekannt.
- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Die Behandlung mit Liviella führt zu einer sehr geringen Abnahme von Thyroxin bindendem Globulin (TBG) und Gesamt-T4. Der Serumspiegel von Gesamt-T3 bleibt unverändert. Liviella senkt den Serumspiegel von Sexualhormon bindendem Globulin (SHBG), wohingegen der Serumspiegel von Cortisol bindendem Globulin (CBG) und frei zirkulierendem Cortisol unbeeinflusst bleibt.
- Es gibt keinen schlüssigen Hinweis auf eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten durch eine Hormonsubstitutionstherapie. Aus der WHI-Kombi-Studie gibt es Hinweise über ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die mit einer kontinuierlich kombinierten HRT bestehend aus CEE und MPA nach dem 65. Lebensjahr beginnen. Es ist nicht bekannt, ob diese Erkenntnisse auch für jüngere postmenopausale Frauen oder andere HRT-Produkte gelten.

Die Anwendung des Arzneimittels Liviella kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Liviella kann zur Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität im Blut und damit zur Verstärkung der Wirkung von Antikoagulantien führen. Diese Wirkung wurde an Warfarin gezeigt.

Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Liviella und Antikoagulantien mit Vorsicht vorgegangen werden, insbesondere wenn die Behandlung mit Liviella begonnen oder beendet wird.

Eine *In-vivo*-Studie zeigte, dass die gleichzeitige Behandlung mit Tibolon die Pharmakokinetik des Cytochrom-P<sub>450</sub>-3A4-Substrates Midazolam in mäßigem Ausmaß beeinträchtigt. Vor diesem Hintergrund können Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen CYP3A4-Substraten erwartet werden, deren klinische Bedeutung jedoch von den pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften des beteiligten Substrates abhängt.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Liviella ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls während der Medikation mit Liviella eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Über die Auswirkungen von Liviella auf eine Schwangerschaft liegen keine klinischen Daten vor. In Tierversuchen zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Liviella ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es sind keine Auswirkungen von Liviella auf die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit bekannt.

**4.8 Nebenwirkungen**

Dieser Abschnitt beschreibt Nebenwirkungen, die in 21 Placebo-kontrollierten Studien (einschließlich der LIFT-Studie) mit 4.079 Frauen, die therapeutische Dosen (1,25 mg oder 2,5 mg) Tibolon erhielten, und 3.476 Frauen, die Placebo erhielten, festgestellt wurden. Die Behandlungsdauer betrug in diesen Studien zwischen 2 Monaten und 4,5 Jahren. Tabelle 1 zeigt jene Nebenwirkungen, die während der Behandlung statistisch signifikant häufiger bei Tibolon als bei Placebo auftraten.

Siehe Tabelle 1

Nach dem Inverkehrbringen wurden weitere Nebenwirkungen beobachtet: Schwindel, Hautausschlag, Juckreiz, seborrhoische Dermatitis, Kopfschmerzen, Migräne, Sehstörungen (darunter auch unscharfes Sehen), Magen-Darm-Verstimmung, Depressionen, Ödeme, Wirkungen auf den Bewegungsapparat wie Myalgie und Arthralgie sowie veränderte Leberfunktionsparameter.

Brustkrebs

In der MWS wurde berichtet, dass, verglichen mit Frauen, die nie eine HRT erhalten

**Tabelle 1 Nebenwirkungen von Liviella**

Systemorganklasse	Häufig >1 %, <10 %	Gelegentlich >0,1 %, <1 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Unterbauchschmerz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Abnormales Haarwachstum	Akne
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Scheidenausfluss, Zunahme der Endometriumdicke, postmenopausale Blutung, Brustspannen, genitales Pruritus, vaginale Candidiasis, Vaginalblutung, Beckenschmerz, zervikale Dysplasie, Vulvovaginitis	Brustschmerz, Pilzinfektion, vaginale Pilzinfektion, Brustwarzenschmerz
Untersuchungen	Gewichtszunahme, abnormaler Zervix-Abstrich*	

\* In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um gutartige Veränderungen. Pathologische Befunde an der Zervix (Zervixkarzinom) waren unter Tibolon im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

hatten, die Verwendung verschiedener Arten von Estrogen-Gestagen-Kombinationen zur HRT mit einem höheren Brustkrebsrisiko verbunden war (RR = 2,00; 95 % KI 1,88–2,12) als die Verwendung von Estrogen allein (RR = 1,30; 95 % KI 1,21–1,40) oder die Verwendung von 2,5 mg Tibolon (RR = 1,45; 95 % KI 1,25–1,68).

In der MWS wurde, basierend auf der bekannten durchschnittlichen Inzidenz von Brustkrebs in Industrieländern, geschätzt, dass:

- bei ca. 32 von 1.000 Frauen, die keine HRT oder Tibolon erhalten, zwischen ihrem 50. und 64. Lebensjahr Brustkrebs diagnostiziert wird.
- unter 1.000 Frauen, die aktuell oder in jüngster Vergangenheit eine HRT erhalten haben, sich folgende Anzahl zusätzlicher Fälle im entsprechenden Zeitraum ergibt:
  - Für Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie
    - zwischen 0 und 3 (bester Schätzer = 1,5) bei 5-jähriger Anwendung,
    - zwischen 3 und 7 (bester Schätzer = 5) bei 10-jähriger Anwendung;
  - Für Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT
    - zwischen 5 und 7 (bester Schätzer = 6) bei 5-jähriger Anwendung,
    - zwischen 18 und 20 (bester Schätzer = 19) bei 10-jähriger Anwendung.

Die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen von Tibolon war vergleichbar mit der unter einer Estrogen-Monotherapie.

Endometriumkrebs

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Frauen, die zu Beginn nicht auf Anomalien des Endometriums hin untersucht wurden, und somit die klinische Praxis widerspiegelte, zeigte das höchste Risiko für Endometriumkrebs (LIFT-Studie, Durchschnittsalter 68 Jahre). In dieser Studie wurde nach 2,9 Jahren kein Endometriumkrebs in der Placebo-Gruppe (n = 1.773) diagnostiziert, verglichen mit 4 Diagnosen von Endo-

metriumkrebs in der Tibolon-Gruppe (n = 1.746). Dies entspricht 0,8 zusätzlichen Diagnosen von Endometriumkrebs bei 1.000 Frauen, die im Rahmen dieser Studie ein Jahr lang Tibolon einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfall

- In einer randomisierten, kontrollierten Studie über 2,9 Jahre war das Schlaganfallrisiko bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren, die 1,25 mg Tibolon einnahmen, im Vergleich zu Placebo schätzungsweise um das 2,2-Fache erhöht (28/2.249 im Vergleich zu 13/2.257). Die Mehrzahl (80 %) der Schlaganfälle war ischämisch.
- Das Grundrisiko für einen Schlaganfall ist stark altersabhängig. So beträgt die Grundinzidenz für einen Zeitraum von 5 Jahren schätzungsweise 3 pro 1.000 Frauen im Alter von 50–59 Jahren und 11 pro 1.000 Frauen im Alter von 60–69 Jahren. Die Anzahl zusätzlicher Fälle bei Frauen, die Tibolon über 5 Jahre anwenden, beträgt schätzungsweise 4 pro 1.000 Frauen im Alter von 50–59 Jahren und 13 pro 1.000 Frauen im Alter von 60–69 Jahren.

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Estrogen/Gestagen-Behandlung genannt:

- Estrogenabhängige gutartige sowie bösartige Neoplasien, z. B. Endometriumkarzinom
- Venöse Thromboembolie, d. h. Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolie, tritt bei Anwenderinnen einer HRT häufiger auf als bei Nicht-Anwenderinnen. Weiterführende Informationen in den Abschnitten 4.3 und 4.4
- Myokardinfarkt
- Erkrankung der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Wahrscheinliche Demenz (siehe Abschnitt 4.4)

#### 4.9 Überdosierung

Bei Tieren ist die akute Toxizität von Tibolon sehr gering. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass es auch bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Tabletten nicht zu Vergiftungserscheinungen kommt. Im Falle einer akuten Überdosierung kann es zu Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutungen kommen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Sofern notwendig, kann eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: G03C X01

Nach oraler Verabreichung wird Tibolon rasch metabolisiert, woraus drei Verbindungen hervorgehen, die alle zum pharmakodynamischen Profil von Liviella beitragen. Zwei dieser Metaboliten (3 $\alpha$ -OH-Tibolon und 3 $\beta$ -OH-Tibolon) weisen estrogenartige Aktivität auf, der dritte Metabolit (ein  $\Delta$ 4-Isomer von Tibolon) hingegen weist gestagen- und androgenartige Aktivität auf.

Liviella ersetzt den Ausfall der Estrogenproduktion bei postmenopausalen Frauen und lindert menopausale Beschwerden.

#### Angaben zu den klinischen Studien

- Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome
  - Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wird im Allgemeinen in den ersten Wochen der Behandlung erzielt.
- Wirkungen auf das Endometrium und das Blutungsmuster
  - Bei Patientinnen, die mit Tibolon behandelt wurden, ist von Endometriumhyperplasie und Endometriumkrebs berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).
  - Amenorrhoe wurde bei 88 % der Frauen nach 12 Monaten Behandlung mit 2,5 mg Tibolon berichtet. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen wurden bei 32,6 % der Frauen in den ersten 3 Behandlungsmonaten und bei 11,6 % der Frauen nach 11–12 Behandlungsmonaten berichtet.
- Auswirkungen auf die Brustdrüse
  - In klinischen Studien wurde bei Frauen, die mit Liviella behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo keine erhöhte mammographische Dichte festgestellt.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tibolon wird nach oraler Verabreichung schnell und zu einem großen Teil aufgenommen. Durch die rasche Metabolisierung ist der Serumspiegel von Tibolon sehr gering. Der Serumspiegel des  $\Delta$ 4-Isomers von Tibolon ist ebenfalls sehr gering. Aus diesem Grund konnten einige der pharmakokinetischen Parameter nicht bestimmt werden. Die maximalen Serumspiegel der 3 $\alpha$ -OH- und 3 $\beta$ -OH-Metabolite sind höher. Es tritt jedoch keine Akkumulation auf.

Siehe Tabelle 2

**Tabelle 2 Pharmakokinetische Parameter von Liviella (2,5 mg)**

	Tibolon		3 $\alpha$ -OH-Metabolit		3 $\beta$ -OH-Metabolit		$\Delta$ 4-Isomer	
	ED	MD	ED	MD	ED	MD	ED	MD
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C <sub>Durchschnitt</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		

ED = Einmalige Dosisgabe; MD = Mehrmalige Dosisgabe

Die Ausscheidung von Tibolon erfolgt hauptsächlich in Form von konjugierten (meist sulfatierten) Metaboliten. Ein Teil der verabreichten Verbindung wird mit dem Urin ausgeschieden, doch der Großteil wird über die Fäzes eliminiert.

Die Einnahme von Mahlzeiten hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Aufnahme von Tibolon.

Zwischen der Funktionsfähigkeit der Nieren und den pharmakokinetischen Parametern von Tibolon und seinen Metaboliten wurde kein Zusammenhang gefunden.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Befunde aus Untersuchungen zur chronischen Toxizität und zum tumorergehenden Potenzial entsprachen dem nach hoher Dosierung von Sexualhormonen, insbesondere Estrogenen, zu erwartenden Spektrum.

Auf Grund seiner hormonellen Eigenschaften zeigte Tibolon embryotoxische Eigenschaften, war aber in Mäusen und Ratten nicht teratogen. Bei hohen Dosen in Kaninchen wurden vermehrt Fehlbildungen an den überlebenden Feten festgestellt.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Palmitoylascorbinsäure (Ph. Eur.)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Liviella ist in Packungen mit 1 × 28 Tabletten und 3 × 28 Tabletten erhältlich.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG



**MSD**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Lindenplatz 1  
85540 Haar

Postanschrift:  
Postfach 1202  
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673  
Fax: 0800/673 673 329  
E-Mail: e-mail@msd.de

Mitvertrieb:  
DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH,  
85530 Haar

ESSEX PHARMA GMBH,  
85530 Haar

MSD CHIBROPHARM GMBH,  
85530 Haar

ORGANON GMBH,  
85530 Haar

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

33692.00.00

### 9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. April 2005

### 10. STAND DER INFORMATION

August 2011

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

08-13-LIV-2011-D-15426-O

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin