

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Liviel – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2,5 mg Tibolon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 87 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, runde, flache Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm, codiert mit „MK“ über „2“ auf der einen und „Organon*“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt.
- Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei allen Frauen sollte die Entscheidung, Liviel zu verschreiben, auf einer Beurteilung des individuellen Gesamtrisikos der Patientin basieren und, vor allem bei Frauen über 60 Jahren, das Risiko für Schlaganfall berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung beträgt eine Tablette täglich. Eine Dosisanpassung für ältere Menschen ist nicht erforderlich. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder mit einem 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.

Zusätzlich zu Liviel sollte kein Gestagen eingenommen werden.

Beginn der Behandlung mit Liviel

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

Jede irreguläre/unvorhergesehene vaginale Blutung mit oder ohne Hormonersatztherapie (HRT, Hormon Replacement Therapy) sollte vor Beginn der Behandlung mit Liviel zum Ausschluss von malignen Tumoren abgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wechsel von einem sequenziellen oder kontinuierlich-kombinierten HRT-Produkt

Bei einem Wechsel von einem sequenziellen HRT-Produkt sollte die Behandlung mit Liviel am nächsten Tag nach dem Beenden der vorherigen Behandlung begonnen werden. Bei einem Wechsel von einem kontinuierlich-kombinierten HRT-Produkt kann die Behandlung mit Liviel zu einem beliebigen Zeitpunkt begonnen werden.

Vergessen einer Dosis

Eine ausgelassene 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 ausgelassene Dosis nicht nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur normal vorgesehenen Zeit eingenommen werden. Das Auslassen einer Dosis kann die Wahrscheinlichkeit für eine Durchbruchblutung oder Schmierblutung erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Für Liviel gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit
- bekannter, früherer oder vermuteter Brustkrebs – Liviel erhöhte das Brustkrebsrisiko in einer placebokontrollierten Studie
- bekannte oder vermutete estrogenabhängige maligne Tumore (z. B. Endometriumkarzinom)
- diagnostisch nicht abgeklärte Genitalblutung
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Störungen (z.B. Protein C-, Protein S- oder Antithrombinmangel siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder kürzlich aufgetretene arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder TIA)
- akute Lebererkrankung oder eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte, solange sich die Leberwerte nicht normalisiert haben
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Porphyrrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte Liviel nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall ist mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Risiken und Nutzen vorzunehmen. Die Behandlung mit Liviel soll nur solange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Zur Zeit vorliegende Daten über Risiken im Zusammenhang mit einer HRT bei frühzeitiger Menopause sind limitiert. Dennoch, auf Grund des niedrigeren absoluten Risikos bei jüngeren Frauen kann das Nutzen/Risiko Verhältnis bei diesen Frauen besser sein als bei älteren Frauen.

Das Risiko für Schlaganfall, Brustkrebs und, bei Frauen mit intaktem Uterus, Endometriumkarzinom (siehe unten und Abschnitt 4.8) sollte für jede einzelne Frau sorgfältig beurteilt werden. Es sollten alle individuellen Risikofaktoren sowie Häufigkeit und besondere Merkmale beider Krebsformen und Schlaganfall hinsichtlich ihres Ansprechens auf Behandlung, ihrer Morbidität und Mortalität berücksichtigt werden.

Medizinische Untersuchung / Kontrolluntersuchungen

- Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme einer HRT oder Tibolon sollte eine vollständige Aufnahme der persönlichen und familiären Krankengeschichte erfolgen. Daran, sowie an den Gegenanzeigen und Warnhinweisen für die Anwendung sollte sich die körperliche Untersuchung (inklusive Becken und Brüste) ausrichten. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die nach ihrer Art und Häufigkeit individuell an die jeweilige Frau anzupassen sind. Die Frauen sollten darüber unterrichtet werden, welche Veränderungen in ihrer Brust ihrem Arzt oder dem Pflegepersonal mitgeteilt werden sollten (siehe unten: „Brustkrebs“). Untersuchungen, einschließlich entsprechender bildgebender Verfahren, wie z.B. Mammographie, sind entsprechend der derzeit anerkannten Vorsorge-Praxis und der klinischen Bedürfnisse der einzelnen Patientin durchzuführen.

Befunde, die eine Überwachung erforderlich machen

- Die Patientin sollte engmaschig überwacht werden, falls einer der folgenden Befunde vorliegt, früher vorlag und/oder sich während der Schwangerschaft oder während einer früheren Hormontherapie verschlechtert hat. Es ist zu beachten, dass diese Erkrankungen/Umstände während der Behandlung mit Liviel wiederkehren oder sich verschlechtern können. Dies gilt insbesondere für:
 - Leiomyom (Fibrom) oder Endometriose
 - Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe unten)
 - Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Vererbung unter Verwandten ersten Grades bei Brustkrebs
 - Bluthochdruck
 - Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
 - Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
 - Cholelithiasis
 - Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
 - Systemischer Lupus erythematodes
 - Endometriumhyperplasie (siehe unten) in der Vorgeschichte
 - Epilepsie
 - Asthma
 - Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Abbruch der Behandlung

Ein Abbruch der Therapie sollte erfolgen, falls eine Gegenanzeige bekannt wird sowie in folgenden Situationen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikanter Anstieg des Blutdrucks
- Neues Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen

Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom

- Die verfügbaren Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien sind widersprüchlich. Beobachtungsstudien zeigen jedoch übereinstimmend, dass Frauen, denen Liviel in der klinischen Praxis verschrieben wird, ein erhöhtes Risiko für die Diagnose Endometriumkarzinom haben (siehe auch Abschnitt 4.8). In diesen Studien stieg das Risiko mit zunehmender Anwendungsdauer. Mit transvaginalen Ultraschall wurde eine Zunahme der Endometriumdicke unter Tibolon gemessen.
- Während der ersten Behandlungsmonate können Durchbruchblutungen und Schmierblutungen auftreten (siehe Abschnitt 5.1). Frauen sollten den Arzt über jede Durchbruchblutung oder Schmierblutung informieren, wenn diese 6 Monate nach Behandlungsbeginn noch besteht, 6 Monate nach Behandlungsbeginn auftritt oder nach dem Absetzen der Behandlung weiter anhält. Patientinnen sollten sich einer gynäkologischen Untersuchung unterziehen, bei der wahrscheinlich eine Endometriumbiopsie durchgeführt wird, um das Vorhandensein maligner Tumore im Endometrium auszuschließen.

Brustkrebs

- Eine Metaanalyse von epidemiologischen Studien, einschließlich der Million Women Study (MWS) hat bei Anwendung der 2,5 mg Dosis einen signifikanten Anstieg des Brustkrebsrisikos festgestellt. Das Risiko zeigte sich innerhalb von 3 Anwendungsjahren und stieg mit der Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 4.8). Nach Absetzen der Behandlung nimmt das zusätzliche Risiko im Laufe der Zeit ab, und die Zeit, die für die Rückkehr zum Ausgangsrisiko notwendig ist, hängt von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT ab. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das erhöhte Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.
Für Tibolon liegen keine Daten hinsichtlich der Persistenz des erhöhten Risikos nach dem Absetzen vor, aber ein ähnliches Muster kann nicht ausgeschlossen werden.

Ovarialkarzinom

- Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.
Einige weitere Studien einschließlich der Women's Health Initiative (WHI)-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8). Die „Million Women Study“ ergab, dass das relative Ovarialkarzinom-Risiko unter Tibolon vergleichbar war zu anderen Hormonsubstitutionstherapeutika.

Venöse Thromboembolie

- Mit einer Estrogen- oder Estrogen-Gestagen-HRT ist ein 1,3 bis 3faches Risiko der Entstehung einer venösen Thromboembolie (VTE) verbunden, d. h. einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Jahres der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.8).
In einer epidemiologischen Studie basierend auf einer britischen Datenbank, war das Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) in Verbindung mit der Anwendung von Tibolon niedriger als das Risiko verbunden mit konventioneller Hormonersatztherapie (HRT). Da aber nur ein geringer Anteil der Frauen zu jenem Zeitintervall Tibolon anwendeten, kann ein geringer Anstieg des Risikos im Vergleich zur Nichtanwendung nicht ausgeschlossen werden.
- Patienten mit bekannten thrombophilen Zuständen haben ein erhöhtes Risiko für VTE. Eine HRT oder Tibolon kann zu diesem Risiko beitragen. HRT ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Die allgemein anerkannten Risikofaktoren für VTE sind unter anderem die Anwendung von Estrogenen, zunehmendes Alter, größere chirurgische Eingriffe, längere Immobilisation, Fettleibigkeit (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft, Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Krampfadern bei VTE.
Wie bei allen postoperativen Patienten, müssen nach chirurgischen Eingriffen prophylaktische Maßnahmen zur Vorbeugung von VTE ergriffen werden. Ist nach einem elektiven Eingriff eine längere Immobilisation absehbar, empfiehlt es sich, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff abzusetzen. Die Behandlung darf erst wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin ihre Bewegungsfähigkeit vollständig zurück erlangt hat.
- Frauen, die keine VTE in der eigenen Anamnese haben, in deren unmittelbaren Verwandtschaft jedoch Thrombose in jungen Jahren vorkam, sollte eine entsprechende Screening-Untersuchung angeboten werden; wobei die Grenzen solcher Untersuchungen der Patientin klargemacht werden müssen (thrombophile Defekte können durch Screening nur zum Teil entdeckt werden). Wird eine thrombophile Erkrankung - isoliert von Thrombosen bei Familienmitgliedern - identifiziert, oder ist die Erkrankung schwerwiegend (wie z.B.: Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Mangel oder eine Kombination dieser Störungen), ist eine HRT oder Tibolon kontraindiziert.

- Bei Frauen, die bereits mit einem Angikoagulanten behandelt werden, muss der zu erwartende Vorteil gegen das mögliche Risiko einer HRT oder der Anwendung von Tibolon sorgfältig erwogen werden.
- Bei Entwicklung von VTE nach Beginn der Behandlung ist das Arzneimittel abzusetzen. Die Patientinnen sollen angewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich zu informieren, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (z. B. schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

- Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gab es keine Hinweise auf einen Schutz gegen Herzinfarkt bei Frauen mit oder ohne vorbestehende KHK, die eine kombinierte Estrogen-Progestagen oder eine reine Estrogen- oder Progesterontherapie erhielten. In einer epidemiologischen Studie basierend auf der „General Practice Research Database“ (GPRD) gab es keine Hinweise auf Schutz vor Herzinfarkt bei postmenopausalen Frauen, die Tibolon erhielten.

Ischämischer Insult

- Tibolon erhöht das Risiko für ischämischen Insult ab dem ersten Behandlungsjahr (siehe Abschnitt 4.8). Das Grundrisiko für einen Insult ist stark altersabhängig, daher vergrößert sich der Effekt von Tibolon mit zunehmendem Alter.

Sonstige Befunde

- Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
- Liviel ist nicht zur kontrazeptiven Anwendung bestimmt.
- Die Behandlung mit Liviel führt zu einer deutlichen dosisbedingten Abnahme der HDL-Werte (von -16,7% mit der 1,25 mg Dosis bis -21,8% mit der 2,5 mg Dosis nach 2 Jahren). Die Gesamttriglycerid- und Lipoprotein(a)werte waren ebenfalls reduziert. Die Abnahme von Gesamtcholesterin und VLDL-C war nicht dosisbedingt. LDL-C blieb unverändert. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist noch nicht bekannt.
- Estrogene können Flüssigkeitsretention verursachen. Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen müssen daher engmaschig überwacht werden.
- Frauen mit bestehender Hypertriglyceridämie sollten während des Estrogensatzes bzw. während der HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen über ein starkes Ansteigen der Triglyceride im Blutplasma mit nachfolgender Pankreatitis bei Estrogenbehandlung bei dieser Erkrankung berichtet wurde.
- Die Behandlung mit Liviel führt zu einer sehr geringen Abnahme von Thyroxin bindendem Globulin (TBG) und Gesamt-T4. Der Serumspiegel von Gesamt-T3 bleibt unverändert. Liviel senkt den Serumspiegel von Sexualhormon bindendem Globulin (SHBG), wohingegen die Serumspiegel von Cortisol bindendem Globulin (CBG) und frei zirkulierendem Cortisol unbeeinflusst bleiben.
- Die Anwendung von HRT verbessert nicht die kognitiven Fähigkeiten. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die mit einer kombiniert-kontinuierlichen HRT oder mit reinen Estrogenen nach dem 65. Lebensjahr beginnen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Liviel kann zur Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität im Blut und damit zur Verstärkung der Wirkung von Antikoagulantien führen. Diese Wirkung wurde an Warfarin gezeigt. Aus diesem Grund ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Liviel und Antikoagulantien Vorsicht geboten, insbesondere bei Beginn und Absetzen einer Begleitbehandlung mit Liviel. Gegebenenfalls muss die Warfarin-Dosis angepasst werden.

Es gibt nur limitierte Daten über pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Tibolon. Eine *in vivo*-Studie zeigte, dass die gleichzeitige Behandlung mit Tibolon die Pharmakokinetik des Cytochrom P₄₅₀

3A4-Substrates Midazolam in mäßigem Ausmaß beeinträchtigt. Vor diesem Hintergrund können Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen CYP3A4-Substraten erwartet werden. CYP3A4-induzierende Substanzen, wie Barbiturate, Carbamazepin, Hydantoine und Rifampicin können den Metabolismus von Tibolon erhöhen und dadurch seine therapeutische Wirkung beeinflussen.

Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (*Hypericum Perforatum*) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen und Progestagenen über CYP3A4 induzieren. Ein erhöhter Metabolismus der Estrogene und Progestagene kann die klinische Wirkung reduzieren und das uterine Blutungsprofil verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Liviel ist während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert. Falls während der Medikation mit Liviel eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden. Über die Auswirkungen von Liviel 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.

Liviel 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 Liviel auf die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Dieser Abschnitt beschreibt Nebenwirkungen, die in 21 Placebo-kontrollierten Studien (einschließlich der LIFT-Studie) mit 4079 Frauen, die therapeutische Dosen (1,25 mg oder 2,5 mg) Liviel erhielten, und 3476 Frauen, die Placebo erhielten, festgestellt wurden. Die Behandlungsdauer betrug in diesen Studien zwischen 2 Monate und 4,5 Jahre. Tabelle 1 zeigt jene Nebenwirkungen, die während der Behandlung statistisch signifikant häufiger bei Liviel als bei Placebo auftraten.

Tabelle 1 Nebenwirkungen von Liviel		
Systemorganklasse	Häufig (≥1%, <10%)	Gelegentlich (≥0,1%, <1%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im unteren Abdomen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Abnormales Haarwachstum	Akne
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Fluor vaginalis Endometriumhypertrophie Postmenopausale Blutung Spannungsgefühl in der Brust Genitaler Juckreiz Vaginale Candidiasis Vaginale Blutung Schmerzen im Unterleib Zervixdysplasie Fluor genitalis Vulvovaginitis	Brustbeschwerden Pilzinfektion Sonstige Vaginalmykosen Schmerzende Brustwarze
Untersuchungen	Gewichtszunahme Abnormaler Zervixabstrich*	

* In den meisten Fällen handelte es sich um gutartige Veränderungen. Die Zahl der pathologischen Zervixbefunde (Zervixkarzinom) war unter Liviel im Vergleich zur Placebogruppe nicht erhöht.

Diese und einige andere Nebenwirkungen wie Schwindel, Hautausschlag, Juckreiz, seborrhoische Dermatitis, Kopfschmerzen, Migräne, Sehstörungen (darunter auch unscharfes Sehen), Magen-Darm-Verstimmung, Depressionen, Ödeme, Wirkungen auf das muskuloskeletale System wie Arthralgie und Myalgie sowie veränderte Leberfunktionsparameter wurden im Gebrauch nach dem Inverkehrbringen beobachtet.

Brustkrebs

- Bei Frauen, die länger als 5 Jahre eine kombinierte Estrogen/Gestagen-HRT eingenommen haben, wurde über ein bis zu 2fach erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose berichtet.
- Das erhöhte Risiko ist bei Frauen die eine Estrogenmonotherapie oder Tibolon Therapie erhalten geringer als bei Frauen die eine kombinierte Estrogen/Gestagen Therapie anwenden.
- Die Höhe des Risikos hängt von der Behandlungsdauer ab (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 2 „Million Women Study” – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppen (Jahre)	Zusätzlich auftretende Fälle über einen Zeitraum von 5 Jahren pro 1000 Frauen, die nie HRT angewendet haben	Risiko-verhältnis & 95% KI#	Zusätzlich auftretende Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)
Estrogen-Monotherapie			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinierte Estrogen-Progestagen-Therapie			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolon-Therapie			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
#Gesamt Risikoverhältnis. Das Risikoverhältnis ist nicht konstant sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.			

Endometriumkarzinom

Das Risiko für ein Endometriumkarzinoms liegt bei etwa 5 pro 1000 Frauen mit intaktem Uterus, die weder HRT noch Tibolon anwenden.

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie, die Frauen ohne Screening von Endometriumabnormalitäten zu Beginn der Studie einschloss und somit der täglichen Praxis entspricht, stellte das höchste Endometriumkarzinomrisiko fest (LIFT-Studie, Durchschnittsalter 68 Jahre). In dieser Studie wurden nach 2,9 Jahren keine Endometriumkarzinomfälle in der Placebogruppe (n=1773), im Vergleich dazu 4 Fälle von Endometriumkarzinom in der Livielgruppe (n=1746) diagnostiziert. Das entspricht 0,8 zusätzlich diagnostizierten Fällen von Endometriumkarzinom pro 1000 Liviel-Anwenderinnen pro Jahr in dieser Studie (siehe Abschnitt 4.4).

Ischämischer Insult

Das relative Risiko eines ischämischen Insultes ist unabhängig vom Alter oder Anwendungsdauer. Da jedoch das Basisrisiko für einen ischämischen Insult stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtrisiko bei Anwenderinnen von HRT oder Tibolon mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

- In einer 2,9 Jahre laufenden randomisierten, kontrollierten Studie wurde eine 2,2-fache Zunahme des Schlaganfallrisikos bei Frauen (Durchschnittsalter 68 Jahre), die 1,25 mg Liviel (28/2249) im

Vergleich zu Placebo (13/2257) verwendet hatten, berechnet. Der Großteil (80%) der Schlaganfälle war ischämisch.

- Das Grundrisiko für Schlaganfall ist stark altersabhängig. Daher wird die Inzidenz über einen Zeitraum von 5 Jahren für Frauen zwischen 50-59 Jahre auf 3 von 1000, für Frauen zwischen 60-69 Jahre auf 11 von 1000 geschätzt.

Für Frauen, die Liviel 5 Jahre anwenden, kann mit zusätzlichen 4 Fällen pro 1000 bei den 50-59jährigen und mit 13 zusätzlichen Fällen pro 1000 bei den 60-69jährigen gerechnet werden.

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Estrogen-Monotherapie und einer Estrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung berichtet:

- Ovarialkarzinom: Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).
Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Risiko an Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

In der „Million Women Study“ ergab sich bei 5-jähriger Einnahme von Tibolon ein zusätzlicher Fall pro 2500 Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.4).

- HRT wird mit einem 1,3 bis 3fach erhöhtem relativem Risiko für die Entwicklung einer venösen Thromboembolie, d. h. tiefe Venenthrombose oder Pulmonalembolie in Zusammenhang gebracht. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens ist im ersten Jahr der HRT höher (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der WHI-Studien sind in untenstehender Tabelle angeführt:

Tabelle 3 WHI Studien – Zusätzliches Risiko einer VTE nach 5 Jahren

Altersgruppe (Jahre)	Aufgetretene Fälle pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Risikoverhältnis und 95% KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50-59	7	1,2 (0,6-2.4)	1 (-3-10)
Orale Estrogen-Progestagen-Kombinationstherapie			
50-59	4	2,3 (1,2-4.3)	5 (1-13)

*Studie bei hysterektomierten Frauen

- Das Risiko für koronare Herzkrankheit ist bei Frauen über 60 Jahren, die eine kombinierte Estrogen-Progestagen-Hormonersatztherapie verwenden, leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich das Risiko eines Herzinfarktes bei Anwendung von Tibolon von dem anderer Hormonersatztherapien (HRT) unterscheidet.
- Gallenblasenerkrankung
- Störungen der Haut und des Unterhautgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Mögliche Demenz bei Patientinnen über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,

Traisengasse 5, 1200 Wien,
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
<http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die akute Toxizität von Tibolon bei Tieren ist sehr gering. Daher wird kein Auftreten toxischer Symptome erwartet, selbst wenn mehrere Tabletten gleichzeitig eingenommen werden. In Fällen akuter Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und vaginale Blutungen auftreten. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt, wenn erforderlich, kann symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems
ATC-Code: G03CX01

Wirkmechanismus

Tibolon ersetzt den Ausfall der Estrogenproduktion bei postmenopausalen Frauen und lindert menopausale Beschwerden. Tibolon beugt dem Verlust von Knochensubstanz nach Eintritt der Menopause oder nach einer Ovariectomie vor.

Pharmakodynamische Wirkung

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Angaben zu klinischen Studien

- Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome
 - Eine Linderung der Wechseljahrbeschwerden wird im Allgemeinen in den ersten Wochen der Behandlung erzielt.
- Auswirkungen auf das Endometrium und das Auftreten von Blutungen
 - Es wurde bei Patientinnen, die mit Tibolon behandelt wurden, über Endometriumhyperplasie und -karzinom berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
 - Amenorrhoe wurde bei 88% der Frauen nach 12-monatiger Behandlung mit 2,5 mg Tibolon beobachtet. Blutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 32,6% der Frauen in den ersten drei Monaten der Behandlung und bei 11,6% der Frauen nach 11-12monatiger Behandlung auf.
- Osteoporoseprävention
 - Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einer Abnahme der Knochenmasse einher. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist die Abnahme der Knochenmasse der von unbehandelten Frauen vergleichbar.
 - In der LIFT-Studie gab es bei Frauen (Durchschnittsalter 68 Jahre) unter Einnahme von Tibolon im Vergleich zu Placebo während der dreijährigen Behandlungsdauer weniger neue Wirbelkörperfrakturen (ITT: Tibolon zu Placebo Odds Ratio 0,57; 95% KI [0,42, 0,78]).
 - Nach zwei Behandlungsjahren mit Liviel (2,5 mg) betrug der Anstieg der Knochendichte (*bone mineral density*/BMD) im Lendenbereich der Wirbelsäule 2,6 \pm 3,8%. Der Prozentsatz der Frauen, bei dem die BMD im Lendenbereich der Wirbelsäule im Verlauf der Behandlung

erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 76%. Eine zweite Studie bestätigte diese Ergebnisse.

- Liviel (2,5 mg) wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus. In einer Studie betrug der Anstieg nach 2 Jahren $0,7 \pm 3,9\%$ am Oberschenkelhals und $1,7 \pm 3,0\%$ an der ganzen Hüfte. Der Prozentsatz der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlauf der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 72,5%. Eine zweite Studie zeigte, dass die Zunahme nach 2 Jahren $1,3 \pm 5,1\%$ am Oberschenkelhals und $2,9 \pm 3,4\%$ an der ganzen Hüfte betrug. Der Prozentsatz der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlauf der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 84,7%.
- Auswirkungen auf die Brustdrüse
 - In klinischen Studien wurde bei Frauen, die mit Liviel 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 3α -OH- und 3β -OH-Metaboliten sind höher. Es tritt jedoch keine Akkumulation auf.

Tabelle 4 Pharmakokinetische Parameter von Liviel (2,5 mg)

	Tibolon		3 α -OH-Metabolit		3 β -OH-Metabolit		$\Delta 4$ -Isomer	
	ED	MD	ED	MD	ED	MD	ED	MD
C_{max} (ng/l)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C_{Durchschnitt}				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/l)				0,23				
AUC₀₋₂₄ (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 Faeces 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

In Tierversuchen zeigte Tibolon auf Grund seiner hormonellen Eigenschaften negative Wirkungen auf die Fertilität sowie embryotoxische Wirkungen. Auf Mäuse und Ratten hatte Tibolon keine teratogene Wirkung. Am Kaninchen zeigte Tibolon in nahezu abortiver Dosierung (siehe Abschnitt 4.6) teratogenes Potenzial. Unter *in vivo*-Bedingungen ist Tibolon nicht genotoxisch. Obwohl eine karzinogene Wirkung bei bestimmten Rattenstämmen (Lebertumore) und Mäusestämmen (Blasentumore) beobachtet wurde, ist die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ungewiss.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Liviel – Tabletten enthalten Kartoffelstärke, Magnesiumstearat, Ascorbylpalmitat und Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Liviel – Tabletten sind in Blisterpackungen aus transparentem Polyvinylchlorid und farbiger Aluminiumfolie mit Heißsiegellack auf der den Tabletten zugewandten Seite verpackt. Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich: Kartons mit 1 oder 3 Blisterpackungen zu je 28 Tabletten zu 2,5 mg Tibolon.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Neuturmstraße 5
80331 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr. 1-20657

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. November 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

12/2022

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig