

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Livial, 2,5 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 2,5 mg tibolon.

Hulpstof met bekend effect: iedere tablet bevat 86,8 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, platte tabletten met afgeronde randen en een diameter van 6 mm, aan één kant gecodeerd met 'MK' met daaronder '2' en aan de andere kant met 'Organon*'.
Livial 2,5 mg tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsubstitutie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen, meer dan 1 jaar na de menopauze.

Het besluit om Livial voor te schrijven dient gebaseerd te zijn op een beoordeling van de risicofactoren van de individuele patiënt. Vooral bij vrouwen ouder dan 60 jaar dient een beoordeling van het risico op een cerebrovasculair accident (CVA) te worden meegenomen in dit besluit (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering is één tablet per dag. Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen. De tabletten dienen te worden ingenomen met wat water of een andere vloeistof, bij voorkeur steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient als aanvangs- en onderhoudsdosering consequent de laagst effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden (zie ook rubriek 4.4).

Er dient geen apart progestageen toegevoegd te worden aan de behandeling met Livial.

Beginnen met Livial

In het geval van een natuurlijke menopauze mag de behandeling pas ten minste 12 maanden na de laatste menstruatie beginnen. In het geval van een chirurgische menopauze (dat wil zeggen ovariëctomie), kan de behandeling met Livial direct beginnen.

Voordat begonnen wordt met Livial dient iedere onregelmatige vaginale bloeding, al dan niet gedurende HST, onderzocht te worden om maligniteiten uit te sluiten (zie ook rubriek 4.3).

Overschakelen van een sequentieel of continue gecombineerd HST preparaat

Bij vrouwen die overstappen van een sequentiële HST dient de behandeling met Livial te starten op de dag direct na afronding van de voorafgaande cyclus. Bij vrouwen die overstappen van een continue gecombineerde HST kan behandeling met Livial worden begonnen op iedere willekeurige dag.

Gemiste tabletten

Een gemiste tablet kan worden ingenomen zodra dat wordt opgemerkt, tenzij het meer dan 12 uur te laat is. In het laatste geval dient de gemiste tablet te worden overgeslagen en de volgende tablet op het normale tijdstip te worden ingenomen. Het vergeten van een tablet kan de kans op een doorbraakbloeding of spotting verhogen.

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap en lactatie
- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom; verleden van mammacarcinoom – in een placebogecontroleerde studie werd het risico op het terugkeren van borstkanker verhoogd door Livial
- Aanwezigheid of verdenking van oestrogeengevoelige tumoren (bijvoorbeeld endometriumcarcinoom)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Verleden van of actieve veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoening (bijvoorbeeld proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie; zie rubriek 4.4)
- Actieve of eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct, CVA of TIA)
- Acute leveraandoening of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Porfyrie
- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met Livial alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Er dient periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van Livial gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Het risico op een CVA, borstkanker en endometriumkanker (bij vrouwen met een uterus) dient voor iedere vrouw zorgvuldig te worden beoordeeld. Daarbij dient rekening te worden gehouden met de individuele risicofactoren en de frequentie en eigenschappen van borstkanker, endometriumkanker en CVA, met betrekking tot de reactie op de behandeling, morbiditeit en mortaliteit (zie ook hieronder en in rubriek 4.8).

Bewijs betreffende de risico's die geassocieerd worden met HST of tibolon bij de behandeling van vroegtijdige menopauze is beperkt. Maar vanwege het lage absolute risico bij jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen gunstiger zijn dan voor oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/follow-up

- Voordat met HST of tibolon wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familie-anamnese) worden afgenomen.

Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en de waarschuwingen. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel wordt aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij direct hun arts of verpleegkundige moeten raadplegen (zie 'Mammacarcinoom' hieronder). Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van beeldvormende technieken zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

- Indien een van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Livial, in het bijzonder bij:
 - leiomyomen (uterusfibromen) of endometriose
 - risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)
 - risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (mammacarcinoom bij eerstegraads familielid)
 - hypertensie
 - leveraandoening (bijvoorbeeld leveradenoom)
 - diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
 - cholelithiasis
 - migraine of (ernstige) hoofdpijn
 - systemische lupus erythematodes
 - een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
 - epilepsie
 - astma
 - otosclerose.

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

Hormoonsuppletie therapie dient onmiddellijk gestaakt te worden indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfuncties
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn.

Endometriumhyperplasie en carcinoom

- De beschikbare data van gerandomiseerde gecontroleerde studies zijn tegenstrijdig. Observationale studies hebben echter consistent laten zien dat in de klinische praktijk, vrouwen die Livial kregen voorgeschreven een verhoogd risico hebben op endometriumcarcinoom (zie ook rubriek 4.8). In deze studies nam het risico toe bij langere duur van de behandeling. Transvaginale echo's laten zien dat met tibolon de endometriumwand dikker wordt.
- Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling (zie ook rubriek 5.1). Vrouwen dienen het advies te krijgen om contact met hun arts op te nemen als na 6 maanden behandeling nog steeds doorbraakbloedingen of spotting optreden, of als deze na geruime tijd van behandeling beginnen of aanhouden na het beëindigen van de behandeling. De vrouw dient dan doorverwezen te worden voor een gynaecologisch onderzoek. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om een maligniteit uit te kunnen sluiten.

Mammacarcinoom

- Er is geen doorslaggevend bewijs dat er een verband is tussen het risico op mammacarcinoom en tibolon. De Million Women Study (MWS) heeft een significante verhoging van het risico op mammacarcinoom laten zien bij gebruik van de 2,5 mg dosis. Dit risico trad op binnen een paar jaar van gebruik en nam toe met de duur van de behandelingsperiode. Het risico was binnen een paar (ten hoogste 5) jaar nadat de behandeling was gestopt weer teruggekeerd tot op het niveau van vóór de behandeling, zie rubriek 4.8. Deze resultaten konden niet bevestigd worden door een studie die gebruik maakt van de General Practice Research Database (GPRD).

Ovariumcarcinoom

- Ovariumkanker is veel zeldzamer dan mammacarcinoom. Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Sommige andere studies, waaronder de Women's Health Initiative (WHI) studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Uit de Million Women Study bleek dat het relatief risico voor ovariumcarcinoom bij gebruik van tibolon vergelijkbaar was met het risico bij gebruik van andere soorten HST.

Veneuze trombo-embolieën

- HST met oestrogeen alleen of oestrogeen gecombineerd met een progestageen is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST behandeling dan daarna (zie rubriek 4.8). In een epidemiologische studie die gebruik maakte van een database in het Verenigd Koninkrijk, was het risico op VTE bij gebruik van tibolon lager dan bij gebruik van conventionele HST, maar slechts een klein percentage van de vrouwen waren huidige gebruikers van tibolon en een licht verhoogd risico in vergelijking met geen gebruik kan niet uitgesloten worden.
- Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE en HST of tibolon kan het risico verder verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).
- Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn onder andere gebruik van oestrogenen, oudere leeftijd, grote chirurgische ingrepen, langdurige immobilisatie, obesitas ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), zwangerschap/postpartum periode, systemische lupus erythematoses (SLE) en carcinoom. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE. Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen na chirurgie voorzorgsmaatregelen te worden genomen om VTE te voorkomen. Als na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om 4-6 weken daarvóór met HST te stoppen en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.
- Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd). Als er een erfelijke trombofiele aandoening is geïdentificeerd die bij familieleden gepaard gaat met trombose of als de aandoening 'ernstig' is (bijvoorbeeld antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST of tibolon gecontra-indiceerd.
- Bij vrouwen die al met antistollings therapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling met HST of tibolon gemaakt te worden.
- In geval een VTE zich ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de inname van de medicatie gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact met hun

arts moeten opnemen wanneer potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten

- Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die een combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogeen als HST kregen. In een epidemiologische studie met gebruik van de GPRD, werd geen bewijs gevonden van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij postmenopauzale vrouwen die tibolon gebruikten.

Ischemisch cerebrovasculair accident

- Tibolon verhoogt het risico op ischemisch CVA vanaf het eerste jaar van de behandeling (zie rubriek 4.8). Het risico op een CVA is sterk leeftijdsafhankelijk en daarom is het effect van tibolon groter op hogere leeftijd.

Overige aandoeningen

- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- Livial is niet bedoeld voor gebruik als anticonceptivum.
- Behandeling met Livial resulteerde in een sterke dosis-afhankelijke afname van HDL-cholesterol (van 16,7 % bij een 1,25 mg dosis tot 21,8 % bij een 2,5 mg dosis na 2 jaar). Totale triglyceriden en lipoproteïne(a) namen ook af. De afname van totaal cholesterol en VLDL-cholesterol was niet dosis-afhankelijk. De LDL-cholesterolspiegels waren onveranderd. De klinische implicatie van deze bevindingen is nog niet bekend.
- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten derhalve goed worden geobserveerd.
- Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden, omdat in zeldzame gevallen bij vrouwen met deze afwijking, de plasmatriglyceriden sterk stegen tijdens oestrogeensuppletie, met pancreatitis tot gevolg.
- Behandeling met Livial resulteert in een zeer kleine afname van het thyroxinebindend globuline (TBG) en totaal T4. De T3 waarden blijven onveranderd. Livial leidt tot verlaging van sexhormoonbindend globuline (SHBG), maar de corticoïdbindend globuline- (CBG) en cortisolspiegels blijven onveranderd.
- HST geeft geen verbetering van de cognitieve functies. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een continue gecombineerde HST of oestrogeen monotherapie gestart zijn op een leeftijd van boven de 65 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat Livial de fibrinolytische activiteit in het bloed kan verhogen, kan het effect van anticoagulantia versterkt worden. Dit effect is aangetoond met warfarine. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gelijktijdig gebruik van Livial en anticoagulantia, met name bij het starten en stoppen met Livial. Indien noodzakelijk, moet de dosering van warfarine worden aangepast.

Er is beperkte informatie beschikbaar over farmacokinetische interacties met tibolon. Een *in vivo* studie liet zien dat gelijktijdige behandeling met tibolon de farmacokinetiek van het cytochroom P450 3A4 substraat midazolam gematigd beïnvloedt. Dit betekent dat interacties met andere CYP3A4 substraten ook verwacht kunnen worden.

CYP3A4-inducerende stoffen zoals barbituraten, carbamazepine, hydantoïnen en rifampicine kunnen het metabolisme van tibolon versnellen en daarmee het therapeutisch effect beïnvloeden.

Fytotherapeutische preparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen via CYP3A4 het metabolisme van oestrogenen en progestagenen induceren.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en een verandering in het uteriene bloedingspatroon.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Livial mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Indien tijdens de behandeling met Livial zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd. Er zijn geen gegevens beschikbaar van zwangerschappen die blootgesteld waren aan Livial. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Livial mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Livial heeft geen invloed op alertheid en concentratievermogen.

4.8 Bijwerkingen

Deze rubriek beschrijft bijwerkingen die geregistreerd zijn in 21 placebogecontroleerde studies (waaronder de LIFT studie), met 4079 vrouwen die therapeutische doseringen (1,25 of 2,5 mg) van Livial kregen en 3476 vrouwen die placebo kregen. De duur van de behandeling in deze studies varieerde van 2 maanden tot 4,5 jaar. De volgende bijwerkingen kwamen statistisch significant vaker voor tijdens de behandeling met Livial dan met placebo.

Tabel 1 Bijwerkingen van Livial

| Orgaansysteem | Vaak > 1 %, < 10 % | Soms > 0,1 %, < 1 % |
|---|--|---|
| Maagdarmstelselaandoeningen | Buikpijn onderaan | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Abnormale haargroei | Acne |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Vaginale afscheiding Verdikking van de endometriumwand Postmenopauzale hemorragie Borstgevoeligheid Genitale pruritus Vulvovaginale candidiasis Vaginale bloeding Bekkenpijn Cervicale dysplasie Genitale afscheiding Vulvovaginitis | Gevoelige borsten Schimmelinfectie Vaginale mycose Tepelpijn |
| Onderzoeken | Toename in lichaamsgewicht Baarmoederhalsuitstrijkje abnormaal* | |

* De meerderheid bestond uit goedaardige veranderingen. Cervix pathologie (cervixcarcinoom) was niet toegenomen met Livial vergeleken met placebo.

In de klinische praktijk zijn ook een aantal andere bijwerkingen, zoals duizeligheid, huiduitslag, pruritus, seborroïsche dermatose, hoofdpijn, migraine, visusstoornissen (zoals wazig zien), gastro-

| | |
|---|--------------------|
| Livial 2,5 mg tabletten | RVG 11146 |
| Samenvatting van de Productkenmerken | Pagina 7/11 |

intestinale klachten, depressie, oedeem, effecten op het skeletspierweefsel zoals gewrichtspijn en spierpijn en veranderingen in leverfunctieparameters.

Risico op mammacarcinoom

- Een tot 2 maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde oestrogeen-progestageen HST hebben gebruikt.
- Voor gebruiksters van oestrogeen monotherapie of tibolon is het verhoogd risico substantieel lager dan voor gebruiksters van de oestrogeen-progestageen combinatietherapie.
- De hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- De resultaten van de grootste epidemiologische studie (MWS) zijn hieronder gepresenteerd.

Tabel 2 Million Women study (MWS) – geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

| Leeftijdsgroep (jaar) | Extra gevallen per 1000 niet-HST gebruiksters over een periode van 5 jaar | Risico ratio [#] | Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95 % BI) |
|---|---|---------------------------|--|
| Oestrogeen mono HST | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,2 | 1-2 (0 - 3) |
| Oestrogeen-progestageen combinatietherapie als HST | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,7 | 6 (5 - 7) |
| Tibolon | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,3 | 3 (0 - 6) |

[#] Overall risico ratio. De risico ratio is niet constant maar zal toenemen bij een langere gebruiksduur.

Risico op endometriumcarcinoom

Het risico op endometriumcarcinoom is ongeveer 5 op iedere 1000 vrouwen met een uterus die geen HST of tibolon gebruiken.

In de gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, waarbij vrouwen werden geïncludeerd die niet vooraf gescreend waren op afwijkingen van het endometrium, zoals in de klinische praktijk, werd het hoogste risico op endometriumkanker waargenomen (LIFT studie, gemiddelde leeftijd 68 jaar). In deze studie werden na 2,9 jaar geen gevallen van endometriumkanker gerapporteerd in de placebogroep (n=1773) in vergelijking tot 4 gevallen van endometriumkanker in de Livial groep (n=1746). Dit komt overeen met een diagnose van 0,8 additionele gevallen van endometriumcarcinoom in elke 1000 vrouwen die tijdens deze studie gedurende een jaar Livial hebben gebruikt (zie rubriek 4.4).

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

- Het relatieve risico op een CVA is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van HST of tibolon over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd, zie rubriek 4.4.
- In een 2,9 jaar durende gerandomiseerde gecontroleerde studie werd een 2,2-voudige verhoging van het risico op CVA geschat bij vrouwen (gemiddelde leeftijd 68 jaar) die 1,25 mg Livial gebruikten (28/2249) ten opzichte van placebo (13/2257). De meerderheid (80 %) van de CVA's waren ischemisch.
- Het risico op CVA is sterk leeftijdsafhankelijk. De incidentie over een periode van 5 jaar wordt geschat op 3 per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50-59 jaar en 11 per 1000 vrouwen in de leeftijd van 60-69 jaar.
- Bij vrouwen die gedurende 5 jaar Livial gebruiken is het te verwachten aantal additionele gevallen 4 per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50-59 jaar en 13 per 1000 vrouwen in de leeftijd van 60-69 jaar.

Andere bijwerkingen die geassocieerd worden met een oestrogeen en oestrogeen-progestageen behandeling:

Ovariumcarcinoom

Gebruik van oestrogeen monotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% BI 1,31 – 1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in die periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Uit de Million Women Study bleek dat, wanneer tibolon 5 jaar gebruikt wordt, dit resulteerde in 1 extra geval per 2500 gebruiksters (zie rubriek 4.4).

Veneuze trombo-embolie

HST wordt geassocieerd met een 1,3-3 maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

Tabel 3 WHI studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

| Leeftijdsgroep (jaar) | Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar | Risico ratio en 95 % BI | Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95 % BI) |
|---|--|-------------------------|--|
| Orale oestrogeen mono HST* | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6 - 2,4) | 1 (-3 – 10) |
| Orale combinatie oestrogeen-progestageen HST | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2 – 4,3) | 5 (1 - 13) |

* Studie in vrouwen zonder uterus.

- Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in gebruiksters ouder dan 60 jaar bij gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4). Er is geen bewijs dat het risico op een myocardinfarct met tibolon anders is dan met andere HST behandelingen.
- Galblaasaandoeningen.
- Huid- en subcutane aandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura.
- Mogelijke dementie bij een leeftijd boven 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De acute toxiciteit van tibolon bij dieren is gering. Daarom is het onwaarschijnlijk dat er toxische symptomen zullen optreden, zelfs niet als meerdere tabletten tegelijkertijd worden ingenomen. Bij acute overdosering kunnen misselijkheid, braken en, bij vrouwen, vaginaal bloedverlies optreden. Er is geen speciale behandeling nodig. Zonodig kan symptomatisch worden behandeld.

| | |
|---|--------------------|
| Livial 2,5 mg tabletten | RVG 11146 |
| Samenvatting van de Productkenmerken | Pagina 9/11 |

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, andere oestrogenen.

ATC-code: G03CX01

Na orale toediening wordt tibolon snel omgezet in drie metabolieten, die allen bijdragen aan de farmacodynamische effecten van Livial. Twee van de metabolieten (3 α -OH-tibolon en 3 β -OH-tibolon) hebben oestrogene activiteit, terwijl de derde metaboliet (Δ 4-isomeer van tibolon) progestagene en androgene activiteiten heeft.

Livial substitueert voor het verlies aan eigen oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten.

Informatie uit klinische studies

- Verlichting van oestrogeen-deficiëntie klachten
 - Verlichting van menopauzale klachten treedt in het algemeen op in de eerste weken van de therapie.
- Effecten op het endometrium en het bloedingspatroon
 - Er zijn gevallen gerapporteerd van endometriumhyperplasie en -kanker bij patiënten die behandeld werden met Livial (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
 - Na een behandeling van 12 maanden is bij 88 % van de vrouwen die Livial 2,5 mg gebruiken amenorroe gerapporteerd. Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling werd bij 32,6 % van de vrouwen doorbraakbloedingen en/of spotting gerapporteerd en na een behandeling van 11-12 maanden was dat 11,6 %.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt tibolon snel en bijna volledig geabsorbeerd. Door het snelle metabolisme, zijn de plasmaspiegels van tibolon erg laag. De plasmaspiegels van de Δ 4-isomeer van tibolon zijn ook erg laag. Daarom konden sommige farmacokinetische parameters niet bepaald worden. Maximale plasmaspiegels van de 3 α -OH en de 3 β -OH metabolieten zijn hoger maar er treedt geen accumulatie op.

Tabel 4 Farmacokinetische parameters van Livial

| | Tibolon | | 3 α -OH metaboliet | | 3 β -OH metaboliet | | Δ 4-isomeer | |
|----------------------------------|---------|------|------------------------------|-------|-----------------------------|------|--------------------|------|
| | SD | MD | SD | MD | SD | MD | SD | MD |
| C _{max} (ng/ml) | 1,37 | 1,72 | 14,23 | 14,15 | 3,43 | 3,75 | 0,47 | 0,43 |
| C _{gemiddeld} | -- | -- | -- | 1,88 | -- | -- | -- | -- |
| T _{max} (u) | 1,08 | 1,19 | 1,21 | 1,15 | 1,37 | 1,35 | 1,64 | 1,65 |
| T _{1/2} (u) | -- | -- | 5,78 | 7,71 | 5,87 | -- | -- | -- |
| C _{min} (ng/ml) | -- | -- | -- | 0,23 | -- | -- | -- | -- |
| AUC ₀₋₂₄ (ng/ml.u) | -- | -- | 53,23 | 44,73 | 16,23 | 9,20 | -- | -- |

SD = single dose; MD = multiple dose

| | |
|---|---------------------|
| Livial 2,5 mg tabletten | RVG 11146 |
| Samenvatting van de Productkenmerken | Pagina 10/11 |

Tibolon wordt voornamelijk uitgescheiden in de vorm van geconjugeerde (meestal gesulfateerde) metabolieten. Een gedeelte van de toegediende stof wordt uitgescheiden met de urine, maar het meeste wordt geëlimineerd via de faeces.

Voedselopname heeft geen significant effect op de mate van absorptie.

De farmacokinetische parameters van tibolon en zijn metabolieten blijken niet afhankelijk te zijn van de nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies had tibolon een anti-fertiele en embryotoxische werking die werd veroorzaakt door de hormonale eigenschappen. Tibolon was niet teratogeen in muizen en ratten. Het liet teratogene effecten zien bij konijnen bij doseringen die nèt geen abortus veroorzaken (zie rubriek 4.6). Tibolon is niet genotoxisch onder *in vivo* condities. Hoewel een carcinogeen effect gezien werd bij bepaalde rattenstammen (levertumoren) en muizenstammen (blaastumoren), is de klinische relevantie hiervan onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Livial 2,5 mg tabletten bevatten aardappelzetmeel, magnesiumstearaat, ascorbylpalmitaat en lactose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Livial 2,5 mg tabletten zijn verpakt in doordrukstrips van doorzichtig polyvinylchloridefolie en gekleurd aluminiumfolie waarop een coating is aangebracht op de kant van de strips die in contact staat met de tabletten. De volgende verpakkingen zijn beschikbaar: doosjes met 1 of 3 doordrukstrips met 28 witte tabletten die elk 2,5 mg tibolon bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederland.

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 11146

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 1987

Datum van laatste verlenging: 22 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 19 februari 2016