

Livial®

ESSEX CHEMIE

AMZV

Zusammensetzung

Wirkstoff: Tibolonum.

Hilfsstoffe

Tabletten zu 2,5 mg: Excipients pro compresso.

Kapseln zu 1,25 mg: Ascorbyl Palmitate, Color: Indigocarmin (E132), Excipients pro capsula.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tabletten: weiss, rund, abgeschrägte Kanten, mit einem Durchmesser von 6 mm, auf der einen Seite mit «Organon» und auf der anderen Seite mit dem Code «MK» über der Zahl 2 gekennzeichnet.

1 Tablette enthält 2,5 mg Tibolonum.

Kapsel: Harte Gelatin-Kapsel mit einem weissen, undurchsichtigen Unterteil und einem hellblauen undurchsichtigen Oberteil mit dem Code «MK» über der Zahl 5 und mit dem Organon Logo gekennzeichnet.

Kapsel mit 1,25 mg.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Behandlung der Symptome des Estrogenmangels infolge der natürlichen oder künstlichen Menopause (mindestens 1 Jahr zurückliegend).

Vorbeugung oder Verzögerung einer durch Estrogenmangel induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen zur Prävention der Osteoporose zugelassenen Arzneimitteln nicht in Frage kommt, oder bei Frauen die gleichzeitig an behandlungsbedürftigen Symptomen des Östrogenmangels leiden.

Dosierung/Anwendung

Die Dosierung beträgt eine Tablette bzw. 1 Kapsel pro Tag.

Für alle Indikationen soll immer die niedrigste wirksame Dosierung angewendet werden, und so kurz als möglich behandelt werden. Die Hormonsubstitution sollte nur fortgesetzt werden, solange der Nutzen das Risiko für die einzelne Patientin überwiegt.

Die Tabletten und die Kapseln sollten mit etwas Wasser oder einer anderen Flüssigkeit eingenommen werden, nach Möglichkeit immer zum gleichen Zeitpunkt. Bei älteren Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wahl einer Therapie

Wenn Livial oder eine andere Behandlung für die individuell postmenopausale Frau in Erwägung gezogen wird, sollte folgendes beachtet werden: die therapeutische Indikation, die Akzeptanz von Vaginalblutungen; mögliche Stimmungsschwankungen oder Libido-Probleme, die Wirkungen auf das Brustgewebe und andere Nutzen und Risiken (siehe auch Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Klinische Wirksamkeit»).

Beginn der Livial Einnahme

Die Behandlung mit Livial sollte frühestens 12 Monate nach der letzten natürlichen Menstruationsblutung beginnen. Bei einer früheren Einnahme von Livial können unregelmässige Blutungen oder Spotting häufiger auftreten. Im Falle einer künstlichen Menopause infolge eines chirurgischen Eingriffs oder einer Chemotherapie kann die Behandlung mit Livial sofort beginnen.

Wechsel von einem anderen HRT

Bei Frauen mit einer intakten Gebärmutter, die von einem reinen Östrogen-Präparat zur Hormonsubstitution auf Livial wechseln, sollte eine Abbruchblutung mittels einem Gestagen-Präparat vor Beginn der Livial Einnahme stattfinden. Beim Wechsel von einem sequentiellen HRT-Präparat, sollte die Behandlung mit Livial direkt nach Beenden der Abbruchblutungen begonnen werden. Der Wechsel von einem kombinierten HRT-Präparat zu Livial kann jederzeit stattfinden. Die Ursache sämtlicher abnormalen Vaginalblutungen sollten vor der Einnahme von Livial abgeklärt werden.

Vergessene Einnahme

Falls die Einnahme vergessen wurde, sollte dies sobald wie möglich nachgeholt werden, es sei denn, die letzte Einnahme liegt mehr als 12 Stunden zurück. In diesem Fall sollte auf eine nachträgliche Einnahme verzichtet werden und die nächste vorgeschriebene Dosis zum üblichen Zeitpunkt eingenommen werden.

Kontraindikationen

Livial sollte unter folgenden Umständen nicht eingenommen werden bzw. muss unverzüglich abgesetzt werden, wenn während der Einnahme folgende Situationen oder Erkrankungen auftreten:

Schwangerschaft, Stillzeit.

Bestehende oder Verdacht auf hormonabhängige Tumore, insbesondere Brust- oder Endometriumkarzinome.

Bestehende venöse thromboembolische Störungen, auch in der Anamnese (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie).

Bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene arterielle thromboembolische Störungen (Angina pectoris, Herzinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke).

Ungeklärte vaginale Blutungen.

Nicht behandelte Endometriumhyperplasie.

Vorausgegangene oder bestehende Lebererkrankung, solange Laborwerte erhöht sind.

Bekanntes Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe von Livial, u.a. Laktose (Tabletten zu 2,5 mg).

Porphyrie.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Jeder Hormonersatztherapie sollte eine Untersuchung des klinischen Allgemeinzustandes (inkl. Beckenorgane und Mammae) und eine gründliche gynäkologische Untersuchung (unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Warnhinweise) vorangehen. Diese sind mindestens jährlich zu wiederholen. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie Brustveränderungen ihrem Arzt/Ärztin (s. unter «Brustkrebs») mitteilen. Die Kontrolluntersuchungen, inkl. Mammographie, sollen gemäss den üblichen Screening-Methoden durchgeführt werden, wobei die individuellen klinischen Bedürfnisse zu berücksichtigen sind. Die Kranken- und Familienanamnese sollte ebenfalls berücksichtigt werden. Das Nutzen-Risikoverhältnis muss vor jeder Therapie und für jede Patientin individuell sorgfältig abgewogen werden. Es sollte immer die niedrigste wirksame Dosis und die kürzestmögliche Behandlungsdauer in Betracht gezogen werden.

Erkrankungen, die ärztliche Überwachung erfordern

Sollte einer der nachfolgenden Erkrankungen vorhanden oder in der Vergangenheit aufgetreten sein und/oder sich während der Schwangerschaft oder vorausgegangenen Hormontherapien verschlechtert haben, sollte die Patientin engmaschig überwacht werden. Es ist zu beachten, dass diese Erkrankungen wiederkehren oder sich bei Einnahme von Livial verschlechtern können. Es handelt sich insbesondere um:

Leiomyoms oder Endometriose.

Thromboembolische Erkrankungen in der Familienanamnese (s. unten).

Koronare Herzkrankheit und Schlaganfall

Eine Hormonersatzbehandlung sollte nicht eingesetzt werden zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen.

Grosse klinische Studien zeigten keinen günstigen Effekt in der Primärprophylaxe (WHI Studie) oder Sekundärprophylaxe (HERS II Studie) kardiovaskulärer Erkrankungen.

Die Women's Health Initiative (WHI) Studie, eine grosse, prospektive, placebokontrollierte, randomisierte Studie, zeigte bei mehr als 8000 älteren, Frauen (Alter bei Studienabschluss 50 bis 79 Jahre, mittleres Alter 63 Jahre), welche eine orale Hormonersatztherapie mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat während durchschnittlich 5,2 Jahren erhielten, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber Placebo (relatives Risiko 1,24 [95% CI 1,00–1,54], absolute Risikoerhöhung 6 Fälle pro 10000 Frauenjahre). Das Risiko war am höchsten im ersten Jahr nach Beginn der HRT, (relatives Risiko 1,81 [95% CI 1,09–3,01]). Mit zunehmendem Abstand zur Menopause nahm das Risiko zu (Menopause <10 Jahren, relatives Risiko 0,89; Menopause 10–19 Jahre, relatives Risiko 1,22; Menopause ≥20 Jahre, relatives Risiko 1,71). Ebenso war in der WHI Studie das zerebrovaskuläre Risiko unter kombinierter Estrogen-Gestagen Therapie erhöht (relatives Risiko 1,31 [95% CI 1,02–1,68]).

Im Estrogen-Monotherapiearm der WHI Studie wurden hysterektomierte Frauen im Alter von 50–79 Jahren mit konjugierten equinen Estrogen (0,625 mg pro Tag) oder mit Placebo behandelt (n= 10,739). Die durchschnittliche Verlaufsbeobachtung betrug 6,8 Jahre. Unter Estrogen-Monotherapie war kein signifikanter Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko ersichtlich (relatives Risiko 0,91 [95% CI 0,75–1,12]). Hingegen war das Risiko cerebrovaskulären Insult erhöht (relatives Risiko 1,39 [95% CI 1,10–1,77]).

Die Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS und HERS II), eine prospektive, placebokontrollierte, randomisierte Studie, zeigte bei mehr als 1300 postmenopausalen Frauen mit vorbestehender koronaren Herzkrankheit (mittleres Alter bei Studieneinschluss 67 Jahre, SD 7 Jahre), welche eine orale Hormonersatztherapie mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat während durchschnittlich 4,1 Jahren (HERS) und 2,7 Jahren (HERS II) erhielten, keine Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Das relative Risiko war 0,99 [95% CI 0,84–1,17]. Das Risiko war am höchsten im ersten Jahr nach Beginn der HRT (relative Risiko war 1,52 [95% CI 1,01–2,29]).

Obwohl heute noch unklar ist, inwieweit die Resultate dieser beiden Studien auf eine jüngere Population, oder auf HRT Präparate mit anderen Wirkstoffen und/oder Verabreichungswegen extrapoliert werden können, sollten sie vom Arzt bzw. von der Ärztin vor der Verschreibung einer HRT berücksichtigt werden. Bei Frauen, welche bereits bestehende Risikofaktoren für das Auftreten von zerebro- oder kardiovaskulären Ereignissen aufweisen, sollten womöglich andere Therapien in Betracht gezogen werden.

Vorläufige Ergebnisse einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie (LIFT Studie, N= 4538) zur Wirksamkeit von 1,25 mg Tibolon bei der Behandlung von Osteoporose bei älteren Frauen (Durchschnittsalter 68 Jahre) zeigte im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes Schlaganfallrisiko nach durchschnittlich 2,75 Jahren. Die beobachtete Inzidenz von Schlaganfällen im Placebo- und Tibolonarm betrug 1,8 bzw. 4,1 pro 1000 Frauenjahren, ein Unterschied von ca. 11,5 zusätzlichen Fällen pro 1000 Frauen über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dies entspricht einem relativen Risiko von 2,3 (p= 0,02).

Thromboembolische Erkrankungen

Estrogen oder kombinierte Estrogen-Gestagen Substitutionstherapien sind mit einem erhöhten Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) verbunden, zum Beispiel Venenthrombose oder Lungenembolie. Zwei kontrollierte randomisierte Studien (WHI und HERS) und mehrere epidemiologische Studien ergaben ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko bei Frauen, die eine HRT anwandten verglichen mit Frauen, die nie eine solche Behandlung anwandten.

Die WHI Studie zeigte eine erhöhte Inzidenz von Lungenembolien. Das absolute Zusatzrisiko bei den mit kombinierter Hormonsubstitution behandelten Frauen betrug 8 Fälle auf 10000 Personenjahre (15 versus 7) und das relative Risiko betrug 2,13 [95% CI 1,39–3,25]. Das erhöhte Risiko wurde nur bei Frauen unter Hormonsubstitutionstherapie gefunden und bestand nicht bei früheren Anwenderinnen. Das Risiko scheint in den ersten Jahren der Anwendung höher zu sein.

Für Nicht-Anwenderinnen wird die Anzahl der VTE Fälle während eines Zeitraums über 5 Jahre auf 3 von 1000 Frauen für die Altersgruppe 60–69 Jahre geschätzt. Bei gesunden Frauen, die eine Hormonsubstitutionstherapie über 5 Jahre durchführen, treten zwischen 2 und 6 zusätzliche Fälle von VTE für die Altersgruppe 50–59 Jahre und zwischen 5 und 15 zusätzliche Fälle von VTE für die Altersgruppe 60–69 Jahre pro 1000 Frauen auf.

Auch im Estrogen-Monotherapiearm der WHI-Studie war das Risiko einer venösen Thromboembolie tendenziell erhöht. Das relative Risiko einer tiefen Venenthrombose war 1,47 [95% CI 0,87–2,47] und jenes einer Lungenembolie war 1,34% [95% CI 0,70–2,55].

Bei Auftreten entsprechender Symptome oder Verdacht einer thromboembolischen Erkrankung muss das Präparat sofort abgesetzt werden. Patientinnen mit Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse sollten sorgfältig überwacht werden. Wo möglich sollten andere Therapien in Betracht gezogen werden. Die Risikofaktoren für venöse Thromboembolien umfassen eine entsprechende Anamnese oder Familienanamnese mit thromboembolischen Erkrankungen, Rauchen, schwere Fettsucht (Body Mass Index >30kg/m²) und systemischer Lupus erythematodes. Das Risiko für venöse Thromboembolien erhöht sich auch mit zunehmendem Alter. Es gibt keinen Konsensus über die mögliche Rolle von Varizen bei der Entwicklung von venösen Thromboembolien.

Eine Anamnese mit wiederholten spontanen Aborten sollte abgeklärt werden, um eine Thrombophilie-Prädisposition auszuschliessen. Bei Frauen mit dieser Diagnose ist die Anwendung der Hormonersatztherapie kontraindiziert.

Das Risiko venöser Thromboembolien kann vorübergehend bei längerer Immobilisierung, grösseren operativen Eingriffen oder nach einem schweren Trauma erhöht sein. Bei Frauen unter Hormonsubstitution ist grösste Beachtung auf prophylaktische Massnahmen zu schenken, um venöse Thromboembolien nach dem chirurgischen Eingriff zu verhindern. Abhängig von der Art des Eingriffs und der Dauer der Immobilisierung sollte eine vorübergehende Unterbrechung der Hormonsubstitutionstherapie, falls möglich, einige Wochen vor dem Eingriff in Betracht gezogen werden. Die Behandlung soll erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau vollständig mobil ist.

Brustkrebs

Randomisierte, kontrollierte Studien und epidemiologische Studien ergaben bei Frauen, die eine Hormonersatztherapie über mehrere Jahre anwandten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Bei allen Frauen sollten deshalb vor Beginn einer HRT sowie jährliche Brustuntersuchungen durch den Arzt bzw. durch die Ärztin und monatliche Selbstuntersuchungen der Brust durchgeführt werden. Abhängig vom Alter und den jeweiligen Risikofaktoren sollte zusätzlich eine Mammographie durchgeführt werden.

Eine Metaanalyse von 51 epidemiologischen Studien zeigte, dass das Risiko an Brustkrebs zu erkranken mit der Dauer der HRT zunimmt und nach Absetzen der HRT abnimmt. Das relative Risiko an Brustkrebs zu erkranken war 1,35 [95% CI 1,21–1,49] für Frauen, die eine HRT während 5 Jahren oder länger anwandten.

Die WHI Studie zeigte im Vergleich zu Placebo unter kombinierter HRT mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 5,6 Jahren eine Zunahme von invasiven Mammakarzinomen in der Estrogen/Gestagen Gruppe (relatives Risiko 1,24 [95% CI 1,02–1,50]). Für die Monotherapie war das Risiko hingegen nicht erhöht (relatives Risiko 0,77 [0,95%CI 0,59–1,01]).

Die Million Women Study, eine nicht-randomisierte Kohorten-Studie, rekrutierte 1'084'110 Frauen. Das durchschnittliche Alter der Frauen bei Eintritt in die Studie war 55,9 Jahre. Die Hälfte der Frauen erhielt vor und/oder zum Zeitpunkt des Studieneintritts eine HRT, die übrigen Frauen wurden nie mit HRT behandelt. Es wurden 9364 Fälle von invasivem Brustkrebs und 637 Todesfälle in Folge von Brustkrebs registriert nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 2,6 bzw. 4,1 Jahren. Frauen, die bei Aufnahme in die Studie eine HRT anwandten, zeigten ein höheres Risiko in bezug auf Morbidität (1,66 [95% CI 1,58–1,75]) und möglicherweise in geringerem Ausmasse auch für die Mortalität in folge Brustkrebs (1,22 [95% CI 1,00–1,48]) verglichen mit Frauen, die nie eine solche Behandlung angewandt hatten. Das höchste Risiko wurde unter kombinierter Östrogen-Gestagen Therapie gesehen (2,00 [95% CI 1,88–2,12]). Für Estrogen Monotherapie betrug das relative Risiko 1,30 [95% CI 1,21–1,40] und für Tibolon 1,45 [95% CI 1,25–1,68]. Die Resultate fielen für verschiedene Östrogene und Gestagene, für unterschiedliche Dosierungen und Verabreichungswege sowie für kontinuierliche und sequentielle Therapie ähnlich aus. Bei allen Arten der HRT stieg das Risiko mit zunehmender Dauer der Anwendung. Nach Absetzen der Therapie war das Risiko regredient (letzte Anwendung vor <5 Jahren: relatives Risiko 1,04 [95% CI 0,95–1,12]).

Endometriumkarzinom

Das Risiko des Endometriumkarzinoms bei Frauen mit intaktem Uterus ist unter Monotherapie mit Estrogen grösser als bei unbehandelten Frauen und scheint von der Behandlungsdauer und der Estrogen Dosis abhängig zu sein. Das grösste Risiko scheint mit einer länger dauernden Anwendung einherzugehen. Es konnte gezeigt werden, dass bei Zugabe eines Gestagens zu einer Estrogenbehandlung das Risiko einer Endometriumhyperplasie, welche als Vorstufe des Endometriumkarzinoms gilt, herabgesetzt werden kann.

Wie bei allen Steroiden mit hormoneller Aktivität sind jährliche Kontrolluntersuchungen zu empfehlen. Das Auftreten von vaginalen Blutungen (auch Schmierblutungen) während den ersten 3 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Livial ist möglicherweise auf restliches endogenes oder exogenes Östrogen zurückzuführen. Blutungen, die noch nach drei Behandlungsmonaten auftreten, wiederholt auftretende oder anhaltende Blutungen, sollten abgeklärt werden.

Daten aus Beobachtungsstudien deuten auf ein erhöhtes Risiko (RR 2,02 [95% CI 1,58–2,59]) für die Entwicklung von Endometrium Karzinomen unter Livial hin. Anhand dieser epidemiologischen Daten ist ein Kausalzusammenhang mit Tibolon jedoch nicht definitiv gesichert.

Ovarialkarzinom

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass eine Langzeittherapie mit einem Estrogen-Monopräparat mit einem erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Ovarialkarzinomen verbunden ist. Im Gegensatz dazu zeigte die WHI Studie bei der kombinierten HRT (konjugiertes Estrogen und Medroxyprogesteronacetat) keine signifikante Erhöhung des Risikos für das Ovarialkarzinom unter kombinierter Hormonersatzbehandlung.

Demenz

In der Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, der WHI untergeordneten Studie, wurden über 2000 Frauen im Alter von >65 Jahren (Durchschnittsalter 71 Jahre) mit oralen konjugierten equinen Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat behandelt und während durchschnittlich 4 Jahren überwacht.

Zudem wurden 1,464 hysterektomierte Frauen im Alter von 65 bis 79 Jahren mit oralen konjugierten equinen Estrogenen allein behandelt und während durchschnittlich 5,2 Jahren überwacht. Weder die Behandlung mit konjugierten Estrogenen und Medoxyprogesteronacetat noch die Estrogentherapie zeigten einen günstigen Effekt auf die kognitive Funktion. Das Risiko für das Auftreten einer wahrscheinlichen Demenz war für die kombinierte HRT sogar erhöht (relatives Risiko 2,05 [95% CI 1,21–3,48]). Das bedeutet in absoluten Zahlen pro Jahr 23 zusätzliche Fälle pro 10,000 behandelten Frauen.

Obschon noch unklar ist, inwieweit die Resultate dieser beiden Studien auf eine jüngere Population, oder auf HRT Präparate mit anderen Wirkstoffen und/oder Verabreichungswegen extrapoliert werden können, sollten sie vom Arzt bzw. von der Ärztin bei der Beurteilung des Nutzen/Risiko Verhältnisses einer HRT berücksichtigt werden.

Andere Erkrankungen

Livial kann nicht als Kontrazeptivum verwendet werden.

Östrogene können Flüssigkeitsretention verursachen, deshalb sollten Patienten mit Herz- oder Nierenerkrankungen sorgfältig überwacht werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglycämie müssen während der Einnahme von östrogenhaltigen oder HRT-Präparaten engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen über einen sehr starken Anstieg der Triglyzeride, der zu einer Pankreatitis führte, berichtet wurde.

Eine Behandlung mit Livial führt zu einem geringen Abbau des Schilddrüsen- Bindungsproteins (TBG) und des gesamten T4. Der Gesamtgehalt des T3 bleibt unverändert. Livial reduziert den Gehalt von Bindungsproteinen der Geschlechtshormone (SHBG), wobei das Niveau des Cortisonsbindungsproteins (CBG) und des zirkulierenden Cortisols nicht beeinflusst wird.

Interaktionen

Da Tibolon zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität des Blutes führen kann (verringerte Fibrinogenspiegel; höhere AT III-, Plasminogen-, und fibrinolytische Aktivitätswerte), kann es die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken.

Eine Interaktionsstudie hat gezeigt, dass Livial die von Warfarin induzierte Wirkung steigert. Frauen, die Livial einnehmen und gleichzeitig einer antikoagulanten Therapie bedürfen, sollen insbesondere zu Beginn oder nach Absetzen der Livial-Einnahme, entsprechend überwacht werden.

Gemäss in vitro-Studien beeinflusst Tibolon die P450-Enzyme nur in sehr geringem Masse. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass Tibolon ein klinisch relevanter Inhibitor der Cytochrome P450 ist.

In-vivo Studien haben gezeigt, dass Tibolon die Pharmakokinetik von Midazolam, welches vom P450-Subenzym jedoch metabolisiert wird, in einem geringen Masse beeinflusst. Aus diesem Grund sind Wechselwirkungen mit anderen CYP3A4 möglich. Jedoch ist die klinische Relevanz von den pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der betroffenen Verbindung abhängig.

Die gleichzeitige Einnahme von Livial und andere HRT-Präparate wurde nicht untersucht und kann deshalb nicht empfohlen werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Es gibt keine Daten über die Anwendung von Livial bei Schwangeren. Es gibt Hinweise auf foetale Risiken beim Tier. Da das Risiko beim Menschen unbekannt ist, ist Livial in der Schwangerschaft kontraindiziert. Livial hätte in der Schwangerschaft auch keine Indikation.

Das Arzneimittel sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden, da die Milchproduktion reduziert und die Qualität der Milch verändert sein kann.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurde keine diesbezügliche Studie durchgeführt.

Es ist nicht bekannt, dass Livial einen Einfluss auf die Wachsamkeit und Konzentrationsfähigkeit hat.

Unerwünschte Wirkungen

Kontrollierte Studien

Die in diesem Kapitel unten erwähnten unerwünschten Wirkungen wurden in 16 plazebokontrollierten Studien mit 1463 Frauen, die therapeutische Dosen (1,25 oder 2,5 mg täglich) Tibolon und 855 Frauen, die ein Plazebo erhielten, beobachtet. Folgende unerwünschte Wirkungen traten signifikant häufiger auf bei Patientinnen, die Tibolon erhielten:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig (>1%–10%): Gewichtszunahme.

Psychiatrische Störungen

Gelegentlich (>0,1%–1%): Amnesie.

Gastrointestinale Störungen

Häufig (>1%–10%): Abdominalschmerzen.

Haut und Unterhautgewebe

Häufig (>1%–10%): Hypertrichose.

Reproduktionssystem und Brust

Häufig (>1%–10%): Leukorrhoe, vaginale Blutungen (auch Schmierblutungen), Brustschmerzen, genitaler Pruritus, genitale Moniliasis, Vaginitiden.

Von den zuvor erwähnten unerwünschten Wirkungen, treten vaginale Blutungen oder Schmierblutungen, Bauchschmerzen, Spannungen in den Brüsten insbesondere während den ersten Behandlungsmonaten auf und klingen anschliessend ab. Die Inzidenz von vaginalen Blutungen oder Schmierblutungen, Gewichtszunahme, Leukorrhoe scheint bei tieferen Dosen geringer zu sein.

Schlaganfall

Vorläufige Ergebnisse der LIFT-Studie weisen bei der Anwendung von Tibolon 1,25 mg im Vergleich zu Placebo auf ein 2,3-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko bei Frauen im Alter von durchschnittlich 68 Jahren (RR= 2,3; p= 0,02) hin (s. auch Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

PMS-Erfahrung und nicht kontrollierte Studien

Seit Markteinführung der 2,5 mg-Tabletten wurden neben den eingangs erwähnten unerwünschten Wirkungen auch Kopfschmerzen, Ausschlag, Pruritus, Ödeme, Seborrhea, Sehstörungen (inkl. verschwommenes Sehen), Benommenheit, Migräne, Depression, Übelkeit, Leberfunktionsstörungen sowie Auswirkungen auf den Bewegungsapparat wie Gelenk- und Muskelschmerzen beobachtet. In klinischen Studien traten Letztere unter Tibolon nicht häufiger auf als unter Plazebo.

Endometriumkarzinom

Während der Einnahme eines Monoestrogens steigt das Risiko einer Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinoms bei Frauen mit intaktem Uterus.

Mit der Zugabe eines Gestagens zu einer Estrogenbehandlung wird das Risiko wesentlich reduziert (s. Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Unter Livial wurde über Endometriumhyperplasien und -karzinome berichtet. Daten aus Beobachtungsstudien deuten auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Endometrium Karzinomen bei Tibolon Anwenderinnen hin. Die Million Women Study (MWS) zeigte, dass im Vergleich zu unbehandelten Frauen, die Anwendung von Tibolon mit einem erhöhten relativen Risiko von 2,02 (95% CI: 1,58–2,59) verbunden ist. Anhand dieser epidemiologischen Daten ist ein Kausalzusammenhang mit Tibolon jedoch nicht definitiv gesichert.

Andere unerwünschte Wirkungen wurden in Zusammenhang mit einer Estrogen-Gestagen-HRT Behandlung beobachtet:

gut- und bösartige östrogenabhängige Neoplasmen;

venöse Thromboembolien, z.B. tiefe Beinvenen- und Beckenvenenthrombose sowie Lungenembolie sind häufiger bei HRT-Anwenderinnen als bei Nicht-Anwenderinnen (s. auch Kapitel «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Herzinfarkt;

Gallenblasenerkrankung;

Haut- und Unterhautstörungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vascular Purpura;

Demenz (s. auch Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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 bei Frauen zu Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutungen kommen. Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt. Sofern nötig, kann eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: G03DC05

Wirkungsmechanismus/Klinische Wirksamkeit

Nach oraler Verabreichung wird Tibolon rasch zu drei verschiedenen Verbindungen metabolisiert, die zum pharmakologischen Profil von Livial beitragen. Zwei dieser Metaboliten (3 α -OH-Tibolon und 3 β -OH-Tibolon) haben eine östrogenartige Wirkung während der dritte Metabolit (Δ^4 -Isomer von Tibolon) gestagen- und androgenartige Wirkungen hat. Livial ersetzt den Oestrogenproduktions-Verlust bei postmenopausalen Frauen und lindert menopausale Symptome. Livial beugt dem auf die Menopause und Ovarektomie folgenden Knochenverlust vor.

In vitro Studien

In vitro Studien weisen darauf hin, dass Tibolon, basierend auf einem lokalen Metabolismus und lokalen Eigenschaften auf Enzymsysteme, gewebespezifische Wirkungen ausübt. Der Δ^4 -Isomer wird mehrheitlich im Gewebe des Endometriums und in der Brust gebildet. Tibolon hemmt die Sulfatase und reduziert dadurch den aktiven Östrogenspiegel im Gewebe. Die klinische Relevanz dieser Studien ist nicht bekannt.

Informationen aus klinischen Studien

Linderung der östrogenmangelbedingten klimakterischen Beschwerden.

Linderung der postmenopausalen Symptome treten in der Regel in den ersten Wochen einer Behandlung auf.

Wirkung auf das Endometrium und auf das Blutungsmuster

Amenorrhoe wurde bei 88,4% der Frauen während den ersten 10–12 Monaten der Behandlung mit Livial 2,5 mg beobachtet. Blutungen und/oder Schmierblutungen sind bei 32,6% der Frauen während den ersten Behandlungsmonaten und bei 11,6% während 10–12 Behandlungsmonaten aufgetreten.

Prävention der Osteoporose

Die Östrogen-Defizienz während der Menopause hängt mit einer Steigerung des Knochen Turnovers und einem Abbau der Knochenmasse zusammen. Der Schutz scheint solange gewährleistet zu sein, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Abbruch einer HRT ist der Knochenabbau mit demjenigen nicht behandelte Frauen vergleichbar.

Nach zwei Jahren Behandlung mit Livial stieg die Knochendichte der Wirbelsäule (BMD) auf $2,6 \pm 3,8\%$. Bei 76% der Frauen konnte die Knochendichte im Wirbelsäulenbereich erhalten oder erhöht werden. Eine zweite Studie bestätigte diese Resultate. Livial (2,5 mg) wirkt auch auf die Knochendichte des Hüftknochens. In einer Studie konnte nach zwei Jahren ein Anstieg von $0,7 \pm 3,9\%$ am Schenkelhals und $1,7 \pm 3,0\%$ am ganzen Hüftknochen beobachtet werden. Im Hüftknochenbereich konnte bei 72,5% der Frauen die Knochendichte erhalten oder erhöht werden. Eine zweite Studie zeigte, dass der Anstieg nach zwei Jahren $1,3 \pm 5,1\%$ am Schenkelhals und $2,9 \pm 3,4\%$ am ganzen Hüftknochen betrug. Im Hüftknochenbereich konnte bei 84,7% der Frauen die Knochendichte erhalten oder erhöht werden.

Wirkung auf die Brust

Klinische Studien haben gezeigt, dass die mammographische Dichte unter Livial im Vergleich zu Placebo nicht erhöht wird.

Pharmakokinetik

Absorption

Nach oraler Verabreichung wird Tibolon schnell und weitgehend absorbiert. Aufgrund schneller Metabolisierung sind die Plasmakonzentrationen von Tibolon sehr niedrig. Auch die Plasmaspiegel des Δ^4 -Isomer von Tibolon sind sehr niedrig. Deshalb können einige pharmakokinetische Parameter nicht bestimmt werden.

Die maximalen Plasmawerte des 3- α -OH- und des 3 β -Metaboliten sind höher aber eine Akkumulation tritt nicht auf.

	Tibolon		3Alpha-OH-Metabolit	
	SD	MD	SD	MD
Cmax (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15
Coverage	-	-	-	1,88
Tmax (h)	1,08	1,19	1,21	1,15
T½ (h)	-	-	5,78	7,71
Cmin (ng/ml)	-	-	-	0,23
AUC(0-24) (ng/ml)	-	-	53,23	44,73
	3Beta-OH-Metabolit		Delta4-Isomer	
	SD	MD	SD	MD
Cmax (ng/ml)	3,43	3,75	0,47	0,43
Coverage	-	-	-	-
Tmax (h)	1,37	1,35	1,64	1,65

	3Beta-OH-Metabolit		Delta4-Isomer	
	SD	MD	SD	MD
T½ (h)	5,87	–	–	–
Cmin (ng/ml)	–	–	–	–
AUC(0–24) (ng/ml)	16,23	9,20	–	–

SD = single dose.

MD = multiple dose.

Die Resorption wird nicht durch die Nahrung beeinflusst.

Elimination

Tibolon wird hauptsächlich in Form von konjugierten (mehrheitlich in Form von Sulfaten) Metaboliten ausgeschieden. Tibolon selbst wird zu einem geringen Teil mit dem Urin, zum grössten Teil jedoch über die Galle und die Faeces ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 7 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Parameter des Tibolons und seiner Metaboliten sind von der Nierenfunktion unabhängig.

Präklinische Daten

In Tierstudien hatte Tibolon aufgrund der hormonalen Eigenschaften antifertile und embryotoxische Aktivitäten.

Bei Mäusen und Ratten war Tibolon nicht teratogen. Experimentelle Daten beim Kaninchen ergaben Hinweise auf Missbildungen. Die beobachteten Wirkungen in chronischen Toxizitätsstudien und Studien zur Karzinogenese bei Ratten und Mäusen sind auf die östrogenen Eigenschaften von Tibolon zurückzuführen. Tibolone wirkt in-vivo nicht genotoxisch. Die klinische Relevanz dieser Angaben ist nicht sicher.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Exp.» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Livial Tabletten sollten bei 2–25 °C und Livial Kapseln bei 2–30 °C und zum Schutz vor Licht und Feuchtigkeit in der Originalpackung aufbewahrt werden.

Nach Öffnen des Sachets sollen die Kapseln innerhalb von 90 Tagen verwendet werden.

Hinweis

Die Tabletten sind auf einer Seite mit der Bezeichnung «Organon» und auf der anderen Seite mit dem Code «MK» über der Zahl 2 gekennzeichnet.

Die Kapseln sind auf einer Seite mit der Bezeichnung «Organon» und auf der anderen Seite mit dem Code «MK» über der Zahl 5 gekennzeichnet.

Zulassungsnummer

49504, 56848 (Swissmedic).

Zulassungsinhaber

Essex Chemie AG, Luzern.

Stand der Information

Juni 2006.

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2009 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [22.01.2009]