

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Liviella  
2,5 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 2,5 mg Tibolon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten, einem Durchmesser von 6 mm und der Gravur „MK 2“ auf der einen Seite und „Organon \*“ auf der anderen Seite der Tablette.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

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

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

#### Beginn der Behandlung mit Liviella

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

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

Wechsel ausgehend von einem sequenziellen oder kombiniert-kontinuierlichen HRT-Präparat

Bei einem Wechsel ausgehend von einem sequenziellen HRT-Präparat sollte die Behandlung mit Liviella am nächsten Tag nach dem Beenden der vorherigen Behandlung begonnen werden. Bei einem Wechsel ausgehend von einem kombiniert-kontinuierlichen HRT-Präparat kann die Behandlung mit Liviella zu einem beliebigen Zeitpunkt begonnen werden.

#### Vergessen einer Dosis

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Schwangerschaft und Stillzeit
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht - Liviella erhöhte das Risiko des Wiederauftretens der Brustkrebserkrankung in einer Placebo-kontrollierten Studie
- bestehender estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- jegliche bestehende oder zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

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

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT oder der Behandlung mit Tibolon bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

#### ***Medizinische Untersuchung / Kontrolluntersuchungen***

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

### ***Situationen, die eine Überwachung erfordern***

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

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

### **Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch**

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

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

### **Endometriumhyperplasie und -karzinom**

- Die vorliegenden Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien sind widersprüchlich. Beobachtungsstudien zeigen jedoch übereinstimmend, dass Frauen, denen Liviella in der klinischen Praxis verschrieben wird, ein erhöhtes Risiko für die Diagnose eines Endometriumkarzinoms haben (siehe auch Abschnitt 4.8). In diesen Studien stieg das Risiko mit zunehmender Behandlungsdauer an. Mit transvaginalen Ultraschall wurde eine Zunahme der Endometriumdicke unter Tibolon gemessen.
- Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten (siehe auch Abschnitt 5.1). Den Patientinnen sollte geraten werden, sich mit jeder Durchbruch-

oder Schmierblutung, die nach 6-monatiger Behandlung noch immer oder erstmalig auftritt oder nach Therapieende anhält, an ihren Arzt zu wenden. Bei der Patientin sollte dann eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden, die wahrscheinlich eine Biopsie des Endometriums mit einschließt, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.

### ***Brustkrebs***

- Eine Metaanalyse von epidemiologischen Studien, einschließlich der Million Women Studie (MWS), zeigte ein erheblich erhöhtes Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung der 2,5-mg-Dosis. Das Risiko zeigte sich innerhalb von 3 Jahren der Anwendung und nahm mit Dauer der Einnahme zu, 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 Studie ergab, dass das relative Ovarialkarzinom-Risiko unter Tibolon vergleichbar war zu anderen Hormonsubstitutionstherapeutika.

### Venöse Thromboembolie

- Eine Hormonsubstitutionstherapie mit Estrogenen oder Estrogen-Gestagen-Kombinationen ist mit einem 1,3 bis 3fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8). In einer epidemiologischen Studie auf der Basis einer britischen Datenbank war das VTE-Risiko unter Tibolon niedriger als bei konventionellen Präparaten zur Hormonsubstitutionstherapie, wobei jedoch nur ein kleiner Anteil der Frauen Tibolon angewendet hat und im Vergleich zur Nichtanwendung ein gering höheres Risiko nicht ausgeschlossen werden kann.
- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonsubstitutionstherapie oder die Gabe von Tibolon kann dieses Risiko erhöhen. Eine Hormonsubstitutionstherapie ist demzufolge bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematosus (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE. Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die Hormonsubstitutionstherapie oder die Gabe von Tibolon 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

- Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen.). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT oder die Gabe von Tibolon kontraindiziert.
- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT oder Tibolon das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der Hormonsubstitutionstherapie entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhaftes Schwellen eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

### ***Koronare Herzkrankheit (KHK)***

- Es gibt keine Hinweise aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht. Eine epidemiologische Studie auf Basis der GPRD-Datenbank (General Practice Research Database) ergab keinen Beleg für einen Schutz vor Myokardinfarkt bei postmenopausalen Frauen unter Tibolon.

### **Ischämischer Schlaganfall**

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

### **Sonstige Erkrankungszustände**

- Liviella ist nicht zur kontrazeptiven Anwendung bestimmt.
- Die Behandlung mit Liviella führt zu einer deutlichen, dosisabhängigen Abnahme der HDL-Cholesterol-Spiegel (zwischen -16,7 % mit 1,25 mg und -21,8 % mit 2,5 mg nach 2 Jahren). Gesamt-Triglyzerid- und Lipoprotein(a)-Spiegel nehmen auch ab. Die Abnahme der Gesamt-Cholesterol- und VLDL-Cholesterol-Spiegel ist nicht dosisabhängig. Der LDL-Cholesterol-Spiegel bleibt unverändert. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist noch nicht bekannt.
- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Die Behandlung mit Liviella führt zu einer sehr geringen Abnahme von Thyroxin bindendem Globulin (TBG) und Gesamt-T4. Der Serumspiegel von Gesamt-T3 bleibt unverändert. Liviella senkt den Serumspiegel von Sexualhormon bindendem Globulin (SHBG), wohingegen der Serumspiegel von Cortisol bindendem Globulin (CBG) und frei zirkulierendem Cortisol unbeeinflusst bleibt.
- Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

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

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

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

Liviella kann zur Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität im Blut und damit zur Verstärkung der Wirkung von Antikoagulanzen führen. Diese Wirkung wurde an Warfarin gezeigt. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Liviella und Antikoagulanzen mit Vorsicht vorgegangen werden, insbesondere wenn die Behandlung mit Liviella begonnen oder beendet wird. Die Warfarindosis sollte gegebenenfalls angepasst werden.

Es gibt nur begrenzte Informationen hinsichtlich der pharmakokinetischen Interaktionen mit Tibolon. Eine *In-vivo*-Studie zeigte, dass die gleichzeitige Behandlung mit Tibolon die Pharmakokinetik des Cytochrom-P<sub>450</sub>-3A4-Substrates Midazolam in mäßigem Ausmaß beeinträchtigt. Vor diesem Hintergrund können Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen CYP3A4-Substraten erwartet werden.

CYP3A4 induzierende Substanzen wie Barbiturate, Carbamazepin, Hydantoinderivate und Rifampicin können den Metabolismus von Tibolon beschleunigen und dadurch die therapeutische Wirkung beeinflussen.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene über CYP3A4 induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

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

**Tabelle 1**  
**Nebenwirkungen von Liviella**

Systemorganklasse	Häufig > 1 %, < 10 %	Gelegentlich > 0,1 %, < 1 %	Selten > 0,01 %, < 0,1 %
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Ödem**	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Unterbauchschmerz	Abdominalbeschwerden**	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	abnormales Haarwachstum	Akne	Pruritus **
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Scheidenausfluss, Zunahme der Endometriumdicke, postmenopausale Blutung, Brustspannen, genitaler Pruritus, vaginale Candidiasis, Vaginalblutung, Beckenschmerz, zervikale Dysplasie, Genitalausfluss, Vulvovaginitis	Brustschmerz, Pilzinfektion, vaginale Pilzinfektion, Brustwarzenschmerz	
Untersuchungen	Gewichtszunahme, abnormaler Zervix-Abstrich*		

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

\*\* : Diese Nebenwirkungen sind im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen identifiziert worden. Die Häufigkeitskategorie wurde anhand relevanter klinischer Studien geschätzt.

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

### **Brustkrebsrisiko**

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen, die eine Estrogen-Monotherapie und eine Therapie mit Tibolon erhalten, ist das erhöhte Risiko geringer als bei Anwenderinnen, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen erhalten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Ergebnisse der größten epidemiologischen Studie (Million Women Studie) sind nachfolgend in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2****Million Women Studie (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nicht-anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Relatives Risiko <sup>#</sup>	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
<b>Estrogen-Monotherapie</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Estrogen-Gestagen-Kombination</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
<b>Tibolon</b>			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
*: Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern			
#: Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.			

**Risiko für Endometriumkarzinom**

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT oder Tibolon anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Frauen, die zu Beginn nicht auf Anomalien des Endometriums hin untersucht wurden, und somit die klinische Praxis widerspiegelte, zeigte das höchste Risiko für Endometriumkrebs (LIFT-Studie, Durchschnittsalter 68 Jahre). In dieser Studie wurde nach 2,9 Jahren kein Endometriumkrebs in der Placebo-Gruppe (n=1.773) diagnostiziert, verglichen mit 4 Diagnosen von Endometriumkrebs in der Liviella Gruppe (n=1.746). Dies entspricht 0,8 zusätzlichen Diagnosen von Endometriumkrebs bei 1.000 Frauen, die im Rahmen dieser Studie ein Jahr lang Liviella einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko für ischämischen Schlaganfall

- Das relative Risiko für einen ischämischen Schlaganfall ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT oder Tibolon mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).
- In einer randomisierten, kontrollierten Studie über 2,9 Jahre war das Schlaganfallrisiko bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren, die 1,25 mg Liviella einnahmen, im Vergleich zu Placebo schätzungsweise um das 2,2-Fache erhöht (28/2.249 im Vergleich zu 13/2.257). Die Mehrzahl (80 %) der Schlaganfälle war ischämisch.
- Das Grundrisiko für einen Schlaganfall ist stark altersabhängig. So beträgt die Grundinzidenz für einen Zeitraum von 5 Jahren schätzungsweise 3 pro 1.000 Frauen im Alter von 50-59 Jahren und 11 pro 1.000 Frauen im Alter von 60-69 Jahren.
- Die Anzahl zusätzlicher Fälle bei Frauen, die Liviella über 5 Jahre anwenden, beträgt schätzungsweise 4 pro 1.000 Frauen im Alter von 50-59 Jahren und 13 pro 1.000 Frauen im Alter von 60-69 Jahren.

Es wurde über andere Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Estrogen- und Estrogen-Gestagen-Therapie 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 Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95 % KI 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 2.000 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 2.000 Frauen diagnostiziert.

In der "Million Women Study" ergab sich bei 5 jähriger Einnahme von Tibolon ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.4).

- Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Venen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3-3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3**

**WHI Studien –zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT- Anwenderinnen
<b>Orale Estrogen-Monotherapie*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
*: Studie bei Frauen ohne Uterus			

- Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt keine Hinweise, die nahelegen, dass sich das Risiko eines Myokardinfarkts unter Tibolon im Vergleich zu anderen HRT unterscheidet.
- Erkrankung der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Bei Tieren ist die akute Toxizität von Tibolon sehr gering. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass es auch bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Tabletten nicht zu Vergiftungserscheinungen kommt. Im Falle einer akuten Überdosierung kann es zu Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutungen

kommen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Sofern notwendig, kann eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: G03C X01

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

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

### Angaben zu den klinischen Studien

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

**Tabelle 4**  
**Pharmakokinetische Parameter von Liviella (2,5 mg)**

	Tibolon		3 $\alpha$ -OH-Metabolit		3 $\beta$ -OH-Metabolit		$\Delta$ 4-Isomer	
	ED	MD	ED	MD	ED	MD	ED	MD
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
C <sub>Durchschnitt</sub>				1,88				
T <sub>max</sub> (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
T <sub>1/2</sub> (h)			5,78	7,71	5,87			
C <sub>min</sub> (ng/ml)				0,23				

AUC <sub>0-24</sub> (ng/ml•h)			53,23	44,73	16,23	9,20		
----------------------------------	--	--	-------	-------	-------	------	--	--

ED = Einmalige Dosisgabe; MD = Mehrmalige Dosisgabe

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

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

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien hatte Tibolon aufgrund seiner hormonellen Eigenschaften die Fertilität beeinträchtigende und embryotoxische Effekte. Tibolon war bei Mäusen und Ratten nicht teratogen. Bei Kaninchen zeigte sich unter nahezu abortiven Dosierungen ein teratogenes Potenzial (siehe Abschnitt 4.6). Unter *In-vivo*-Bedingungen ist Tibolon nicht genotoxisch. Obwohl kanzerogene Effekte bei bestimmten Stämmen von Ratten (Lebertumoren) und Mäusen (Blasentumoren) beobachtet wurden, ist die diesbezügliche klinische Relevanz unsicher.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 1 x 28 Tabletten und 3 x 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH

Neuturmstr. 5  
80331 München

Tel.: 0800 3384 726  
Fax: 0800 3384 726-0  
E-Mail: [infocenter.germany@organon.com](mailto:infocenter.germany@organon.com)

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

33692.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung 28. Dezember 1998  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 27. April 2005

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2021

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

## **ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Liviella  
2,5 mg Tabletten  
Wirkstoff: Tibolon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Zusammensetzung:  
1 Tablette enthält 2,5 mg Tibolon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x 28 Tabletten\*)  
3 x 28 Tabletten

\*) Bei Mustern mit 1 x 28 Tabletten zusätzlich „Unverkäufliches Muster“

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Zur Anwendung bei Erwachsenen.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Organon Healthcare GmbH, Neuturmstr. 5, 80331 München

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Zul.-Nr. 33692.00.00

**13. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

liviella

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Liviella

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Organon Healthcare

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo->Di->Mi->Do->Fr->Sa->So-> usw.

**PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Liviella

#### 2,5 mg Tabletten

#### Zur Anwendung bei Erwachsenen

#### Wirkstoff: Tibolon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Liviella und wofür wird es eingenommen?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Liviella beachten?
3. Wie ist Liviella einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Liviella aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Liviella und wofür wird es eingenommen?

Liviella ist ein Präparat zur Hormonersatzbehandlung (englisch: *Hormone Replacement Therapy, HRT*). Liviella enthält das synthetische Geschlechtshormon Tibolon. Liviella wird bei Frauen nach den Wechseljahren angewendet, deren letzte natürliche Monatsblutung mindestens 12 Monate zurückliegt.

Liviella wird angewendet zur:

#### Linderung von Beschwerden nach den Wechseljahren

Während der Wechseljahre nimmt die Bildung des körpereigenen Östrogens der Frau ab. Dies kann Beschwerden verursachen, die sich als Hitzeschübe im Gesicht, am Hals und im Brustbereich (so genannte Hitzewallungen) äußern. Liviella lindert diese nach der Menopause auftretenden Beschwerden. Liviella wird Ihnen nur verordnet, wenn Ihre Beschwerden Sie erheblich in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Liviella beachten?

##### Krankengeschichte und regelmäßige Kontrolluntersuchungen

Eine Hormonersatzbehandlung ist mit Risiken verbunden, welche vor der Entscheidung, die Behandlung zu beginnen bzw. fortzusetzen, beachtet werden müssen.

Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen mit vorzeitiger Menopause (infolge eines Versagens der Funktion der Eierstöcke oder deren chirurgischen Entfernung) liegen nur begrenzt vor. Wenn bei Ihnen eine vorzeitige Menopause vorliegt, können sich die Risiken der Hormonersatzbehandlung oder

der Behandlung mit Liviella von denen anderer Frauen unterscheiden. Bitte fragen Sie hierzu Ihren Arzt.

Bevor Sie eine Hormonersatzbehandlung oder die Behandlung mit Liviella beginnen (oder wieder aufnehmen), wird Ihr Arzt Ihre eigene Krankengeschichte und die Ihrer Familie erfassen. Ihr Arzt wird über die Notwendigkeit einer körperlichen Untersuchung entscheiden. Diese kann, falls erforderlich, die Untersuchung der Brüste und/oder eine Unterleibsuntersuchung einschließen.

Nachdem Sie mit der Einnahme von Liviella begonnen haben, sollten Sie Ihren Arzt regelmäßig (mindestens 1-mal pro Jahr) zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen aufsuchen. Besprechen Sie bitte anlässlich dieser Untersuchungen mit Ihrem Arzt den Nutzen und die Risiken, die mit einer Fortführung der Behandlung mit Liviella verbunden sind.

Gehen Sie bitte regelmäßig, wie von Ihrem Arzt empfohlen, zur Vorsorgeuntersuchung Ihrer Brüste.

### **Liviella darf nicht eingenommen werden,**

wenn nachfolgend genannte Punkte auf Sie zutreffen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob dies der Fall ist, **sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt**, bevor Sie Liviella einnehmen.

Sie dürfen Liviella nicht einnehmen, wenn

- Sie an **Brustkrebs** erkrankt sind oder früher einmal erkrankt waren bzw. ein entsprechender Verdacht besteht
- Sie an einer Form von **Krebs** leiden, **dessen Wachstum von Östrogenen abhängig** ist, z. B. Krebs der Gebärmutter schleimhaut (Endometrium) bzw. ein entsprechender Verdacht besteht
- **vaginale Blutungen unklarer Ursache** auftreten
- eine unbehandelte **übermäßige Verdickung der Gebärmutter schleimhaut** (Endometriumhyperplasie) vorliegt
- sich bei Ihnen ein **Blutgerinnsel in einer Vene** (Thrombose) gebildet hat bzw. früher einmal gebildet hatte, z. B. in den Beinen (Thrombose in den tiefen Venen) oder in der Lunge (Lungenembolie)
- Sie unter einer **Blutgerinnungsstörung** leiden (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel)
- Sie eine Krankheit haben bzw. früher einmal hatten, die durch Blutgerinnsel in den Arterien verursacht wird, z. B. **Herzinfarkt, Schlaganfall** oder **anfallsartig auftretende Brustschmerzen mit Brustenge** (Angina pectoris)
- Sie eine **Lebererkrankung** haben oder früher einmal hatten und sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Sie unter einer seltenen, erblich bedingten Blutkrankheit leiden, der so genannten Porphyrie
- Sie **allergisch** gegen **Tibolon** oder einen der im Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- Sie **schwanger** sind oder meinen, schwanger zu sein
- Sie **stillen**.

Wenn eine der oben genannten Krankheiten während der Einnahme von Liviella erstmalig auftritt, beenden Sie bitte sofort die Behandlung und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Liviella einnehmen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie jemals von einem der nachfolgend aufgeführten gesundheitlichen Probleme betroffen waren, da diese während der Behandlung mit Liviella wieder

auftreten oder sich verschlimmern können. In diesem Fall sollten Sie Ihren Arzt häufiger zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen aufsuchen:

- gutartige Geschwülste in der Gebärmutter (Myome)
- Wachstum von Gebärmutterschleimhaut außerhalb der Gebärmutter (Endometriose) oder früher aufgetretenes übermäßiges Wachstum der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie)
- erhöhtes Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln (siehe „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“)
- erhöhtes Risiko für östrogenabhängigen Krebs (z. B. wenn Ihre Mutter, Schwester oder Großmutter Brustkrebs hatten)
- Bluthochdruck
- Lebererkrankung, z. B. gutartiger Lebertumor
- Zuckerkrankheit (Diabetes)
- Gallensteine
- Migräne oder schwere Kopfschmerzen
- Erkrankung des Immunsystems, die viele Organfunktionen des Körpers beeinträchtigt (systemischer Lupus erythematodes (SLE))
- Epilepsie
- Asthma
- Erkrankung, die das Trommelfell und das Gehör beeinträchtigt (Otosklerose)
- sehr hohe Blutfettwerte (Triglyzeride)
- Flüssigkeitseinlagerung infolge von Herz- oder Nierenerkrankungen.

### **Sie müssen die Behandlung sofort abbrechen und einen Arzt aufsuchen,**

wenn während der Hormonersatzbehandlung oder der Einnahme von Liviella eine der folgenden Krankheiten bzw. Situationen auftritt:

- Krankheiten, die im Abschnitt „Liviella darf nicht eingenommen werden“ erwähnt sind
- Gelbfärbung Ihrer Haut oder des Weißen Ihrer Augen (Gelbsucht). Dies kann auf eine Lebererkrankung hinweisen.
- deutliche Erhöhung des Blutdrucks (Beschwerden können Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel sein)
- migräneartige Kopfschmerzen, die erstmalig auftreten
- wenn Sie schwanger werden
- wenn Sie Anzeichen für Blutgerinnsel bemerken, z. B.
  - schmerzhafte Schwellung und Rötung der Beine
  - plötzliche Brustschmerzen
  - AtemnotWeitere Informationen hierzu finden Sie unter „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“.

**Hinweis:** Liviella ist kein Mittel zur Empfängnisverhütung.

### **Hormonersatzbehandlung und Krebs**

#### **Übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie) und Krebs der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumkarzinom)**

Die Ergebnisse klinischer Studien sind widersprüchlich. Das höchste Risiko für Endometriumkrebs zeigte sich in einer klinischen Studie (LIFT-Studie, Durchschnittsalter 68 Jahre) bei Frauen, die zu Beginn nicht auf Anomalien des Endometriums hin untersucht wurden. In dieser Studie wurden nach 2,9 Jahren 4 Diagnosen von Endometriumkrebs bei Anwenderinnen von Tibolon und keine Diagnose bei Frauen, die Plazebo (Scheinmedikament ohne Wirkstoff) erhielten, gestellt. Dies entspricht 0,8 zusätzlichen Diagnosen von Endometriumkrebs pro 1.000 Frauen, die im Rahmen dieser Studie ein Jahr lang Tibolon einnahmen.

Beobachtungsstudien zeigen übereinstimmend, dass bei Anwenderinnen von Liviella ein erhöhtes Risiko für die Diagnose von Krebs der Gebärmutterschleimhaut besteht. Dieses Risiko steigt mit zunehmender Behandlungsdauer an.

Mit Ultraschall wurde bei Anwenderinnen von Liviella eine Zunahme der Dicke der Gebärmutterschleimhaut gemessen.

### **Unregelmäßige Blutungen**

Während der ersten 3 bis 6 Monate der Einnahme von Liviella können unregelmäßige Blutungen oder Schmierblutungen auftreten.

Wenn die unregelmäßigen Blutungen jedoch:

- über die ersten 6 Behandlungsmonate hinaus anhalten,
- einsetzen, nachdem Sie Liviella bereits seit über 6 Monaten eingenommen haben,
- nach Abbruch der Behandlung anhalten,

**suchen Sie bitte sobald wie möglich Ihren Arzt auf.**

### **Brustkrebs**

Die vorhandenen Daten zeigen, dass die Anwendung von Tibolon das Risiko für Brustkrebs erhöht. Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der Tibolonanwendung ab. In HRT-Studien nahm nach Absetzen der HRT das zusätzliche Risiko im Laufe der Zeit ab, aber das erhöhte Risiko kann 10 Jahre oder länger andauern, wenn Frauen die HRT länger als 5 Jahre angewendet haben. Für Tibolon liegen keine Daten hinsichtlich der Persistenz des erhöhten Risikos nach dem Absetzen vor, aber ein ähnliches Muster kann nicht ausgeschlossen werden.

#### Zum Vergleich:

Bei Frauen, die Liviella anwenden, besteht ein geringeres Risiko als bei Frauen, die eine Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie anwenden, und ein vergleichbares Risiko wie bei Frauen, die nur Östrogen als Hormonersatzbehandlung anwenden.

**Untersuchen Sie regelmäßig Ihre Brüste. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Veränderungen Ihrer Brüste bemerken, z. B.**

- Einziehungen (Dellenbildung) in der Haut
- Veränderungen der Brustwarzen
- Knoten, die Sie sehen oder fühlen können

### **Eierstockkrebs**

Eierstockkrebs ist selten – viel seltener als Brustkrebs. Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur Hormonersatzbehandlung ist mit einem leicht erhöhten Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, verbunden. Das Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, ändert sich mit dem Alter. Zum Beispiel werden bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Eierstockkrebs pro 2.000 Frauen diagnostiziert. Bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung 5 Jahre lang anwenden, treten etwa 3 Fälle pro 2.000 Anwenderinnen auf (d. h. etwa 1 zusätzlicher Fall).

Das bei der Anwendung von Liviella erhöhte Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, ist mit anderen Arten von Hormonersatzbehandlung vergleichbar.

## **Herz-/Kreislauf-Wirkungen einer Hormonersatzbehandlung**

### **Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)**

Das Risiko, dass sich **Blutgerinnsel in den Venen** (Thrombosen) bilden, ist bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung anwenden, gegenüber Nichtanwenderinnen um etwa das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Ein erhöhtes Risiko besteht insbesondere während des ersten Einnahmejahres.

Blutgerinnsel können ernsthafte Folgen haben. Wenn ein Blutgerinnsel zu den Lungen wandert, kann dies Brustenge, Atemnot oder einen Ohnmachtsanfall verursachen oder sogar zum Tod führen.

Eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Blutgerinnsel bildet, besteht für Sie mit zunehmendem Alter und wenn eine der nachfolgend genannten Bedingungen auf Sie zutrifft. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn auf Sie eine der folgenden Situationen zutrifft:

- wenn Sie schwanger sind oder erst kürzlich entbunden haben
- wenn Sie Östrogene anwenden
- wenn Sie wegen einer größeren Operation, Verletzung oder Krankheit längere Zeit nicht laufen können (siehe auch Abschnitt 3 unter „Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist“). Das Risiko für venöse thromboembolische Erkrankungen kann bei längerer Ruhigstellung (z. B. Bettlägerigkeit, Bein im Gipsverband) sowie schwereren Verletzungen oder größeren Operationen vorübergehend erhöht sein. Bei Patientinnen, die eine Hormonersatzbehandlung durchführen, sollten wie bei allen Patienten nach erfolgten Operationen die Vorsorgemaßnahmen zur Verhinderung einer venösen thromboembolischen Erkrankung äußerst genau eingehalten werden.
- wenn Sie stark übergewichtig sind ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ )
- wenn Sie unter einer Gerinnungsstörung leiden, die eine medikamentöse Langzeitbehandlung zur Vorbeugung von Blutgerinnseln erfordert
- wenn jemals bei Ihnen in der Vorgeschichte oder bei einem nahen Verwandten von Ihnen ein Blutgerinnsel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ aufgetreten ist
- wenn Sie unter einem systemischen Lupus erythematoses (SLE) leiden
- wenn Sie Krebs haben.

Über die Bedeutung von Krampfadern (Varizen) für das Auftreten einer venösen thromboembolischen Erkrankung besteht keine einheitliche Meinung.

Bezüglich Anzeichen für Blutgerinnsel, siehe „Sie müssen die Behandlung sofort abbrechen und einen Arzt aufsuchen“.

#### Zum Vergleich:

Betrachtet man Frauen in ihren 50ern, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, ist über einen 5-Jahreszeitraum durchschnittlich bei 4 bis 7 von 1.000 Frauen ein venöses Blutgerinnsel zu erwarten.

Bei Frauen in ihren 50ern, die eine Hormonersatzbehandlung mit Östrogen und Gestagen über 5 Jahre angewendet haben, treten 9 bis 12 Thrombosefälle pro 1.000 Anwenderinnen auf (d. h. 5 zusätzliche Fälle).

Das erhöhte Risiko für ein Blutgerinnsel in den Venen ist unter Liviella niedriger als bei anderen Hormonersatzbehandlungen.

### **Herzkrankheit (Herzinfarkt)**

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass eine Hormonersatzbehandlung oder die Behandlung mit Liviella einem Herzinfarkt vorbeugt.

Bei Frauen, die älter als 60 Jahre sind und die eine kombinierte Hormonersatzbehandlung mit Östrogen und Gestagen anwenden, besteht im Vergleich zu Frauen, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Herzkrankheit zu entwickeln. Da das Risiko für eine Herzkrankheit stark vom Alter abhängt, ist die Anzahl der zusätzlichen Fälle bei gesunden Frauen nahe den Wechseljahren sehr niedrig, steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Es gibt keine Hinweise, die nahelegen, dass sich das Risiko für einen Herzinfarkt unter Liviella im Vergleich zu anderen Hormonersatzbehandlungen unterscheidet.

## **Schlaganfall**

Das Schlaganfallrisiko ist bei Anwenderinnen einer Hormonersatzbehandlung etwa 1,5-fach höher als bei Nichtanwenderinnen. Die Anzahl der infolge der Anwendung einer Hormonersatzbehandlung zusätzlich auftretenden Schlaganfälle steigt mit zunehmendem Alter.

Kürzlich durchgeführte Studien weisen darauf hin, dass eine Hormonersatzbehandlung und Liviella das Risiko für einen Schlaganfall erhöhen. Dieses erhöhte Risiko konnte vor allem bei älteren Frauen jenseits des 60sten Lebensjahres nach den Wechseljahren beobachtet werden.

### Zum Vergleich:

Betrachtet man Frauen, die in ihren 50ern Liviella nicht anwenden, ist über einen 5-Jahreszeitraum durchschnittlich bei 3 von 1.000 Frauen mit einem Schlaganfall zu rechnen. Bei Frauen in ihren 50ern, die Liviella einnehmen, beträgt die Zahl 7 von 1.000 (d. h. 4 zusätzliche Fälle).

Betrachtet man Frauen, die in ihren 60ern Liviella nicht anwenden, ist über einen 5-Jahreszeitraum durchschnittlich bei 11 von 1.000 Frauen mit einem Schlaganfall zu rechnen. Bei Frauen in ihren 60ern, die Liviella einnehmen, beträgt die Zahl 24 von 1.000 Frauen (d. h. 13 zusätzliche Fälle).

## **Sonstige Erkrankungszustände**

- Eine Hormonersatzbehandlung beugt keinen Gedächtnisstörungen vor. Es gibt einige Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Gedächtnisstörungen bei Frauen, die zu Beginn der Anwendung einer Hormonersatzbehandlung älter als 65 Jahre waren (siehe auch unter „Hirnleistungsstörungen (Demenz)“). Fragen Sie hierzu Ihren Arzt um Rat.
- Die Behandlung mit Liviella führt zu einer Veränderung der Cholesterinwerte: Die HDL-Cholesterin-Spiegel nehmen dosisabhängig deutlich ab, Gesamt-Triglyzerid- und Lipoprotein(a)-Spiegel nehmen auch ab. Die Abnahme der Gesamt-Cholesterin- und VLDL-Cholesterin-Spiegel ist nicht dosisabhängig. Der LDL-Cholesterin-Spiegel bleibt unverändert.
- Patientinnen mit eingeschränkter Funktion der Niere oder des Herzens: Östrogene können eine Flüssigkeitsansammlung im Körper bewirken; daher sollten Sie, wenn bei Ihnen Herz- oder Nierenfunktionsstörungen vorliegen, sorgfältig beobachtet werden. Wenn Sie an einer schweren Nierenfunktionsstörung leiden, sollten Sie engmaschig überwacht werden, weil ein Anstieg der im Blut zirkulierenden Östrogene zu erwarten ist.
- Patientinnen mit einer bestimmten Fettstoffwechselstörung (Hypertriglyzeridämie): Wenn bei Ihnen bestimmte Blutfettwerte (Triglyzeride) erhöht sind, sollten Ihre Blutfettwerte während der Behandlung mit Liviella engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Östrogentherapie in seltenen Fällen von einem starken Triglyzeridanstieg im Blut mit einer nachfolgenden Entzündung der Bauchspeicheldrüse berichtet wurde.

## **Hirnleistungsstörung (Demenz)**

Es ist nicht schlüssig nachgewiesen, dass sich durch eine Hormonersatzbehandlung die geistigen Fähigkeiten (Gedächtnis, Wahrnehmung, Denken, Lernen, Urteilsvermögen, Erinnerung etc.) verbessern. Aus einer großen Studie gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine Hirnleistungsstörung („wahrscheinliche Demenz“) bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr eine

Hormonersatzbehandlung mit einer bestimmten Wirkstoffkombination (konjugierte equine Östrogene, fortlaufend kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat) begonnen haben. Es ist nicht bekannt, ob diese Erkenntnisse auch für jüngere Frauen nach der letzten Regelblutung bzw. für andere Präparate zur Hormonersatzbehandlung gelten.

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

### **Einnahme von Liviella zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bestimmte Arzneimittel können die Wirkung von Liviella beeinträchtigen. Dies kann zu unregelmäßigen Blutungen führen. Dazu gehören folgende Arzneimittel:

- Arzneimittel zur **Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes**, die z. B. Warfarin enthalten
- Arzneimittel gegen **Epilepsie**, die z. B. Phenobarbital, Phenytoin oder Carbamazepin enthalten
- Arzneimittel gegen **Tuberkulose**, die z. B. Rifampicin oder Rifabutin enthalten
- Pflanzliche Arzneimittel, die **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Die gleichzeitige Gabe von Liviella kann die Wirkung von Antikoagulanzen (Arzneimittel zur Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes) verstärken.

Die gleichzeitige Gabe von Liviella kann die Wirkung von Arzneimitteln beeinflussen, deren Wirkstoff (z. B. Midazolam) von bestimmten Enzymen (so genannte Cytochrom-P450-Enzyme) abgebaut wird.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, pflanzliche Präparate oder Naturheilmittel handelt.

### **Einnahme von Liviella zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können Liviella unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen Liviella während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht einnehmen.

Die Einnahme von Liviella ist nur bei Frauen nach der Menopause vorgesehen. Wenn Sie schwanger werden, brechen Sie die Einnahme von Liviella ab und suchen Sie Ihren Arzt auf.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Soweit bekannt hat Liviella keine Auswirkungen auf die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit.

### **Liviella enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie Liviella erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Liviella einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel und wie oft Sie Liviella einnehmen sollten**

Ihr Arzt wird versuchen, Ihnen die niedrigste Dosis, die zur Behandlung Ihrer Beschwerden erforderlich ist, für die kürzest notwendige Zeit zu verordnen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Liviella zu stark oder zu schwach ist.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:  
Täglich, bevorzugt zur gleichen Uhrzeit, 1 Tablette nach dem Essen einnehmen.

Die zusätzliche Einnahme eines Gestagen-Präparates zu der Einnahme von Liviella sollte nicht erfolgen.

### **Wie Sie Liviella einnehmen sollten**

Nehmen Sie die Tabletten mit etwas Wasser oder einem anderen Getränk ein, nach Möglichkeit immer zum selben Zeitpunkt.

### **Was Sie bei Beginn der Behandlung mit Liviella beachten sollten**

Wenn bei Ihnen die Wechseljahre auf natürliche Weise eingesetzt haben, sollten Sie frühestens 1 Jahr nach Ihrer letzten natürlichen Monatsblutung mit der Einnahme von Liviella beginnen. Wenn bei Ihnen die Eierstöcke durch eine Operation entfernt wurden, können Sie sofort mit der Einnahme von Liviella beginnen.

Falls Sie mit der Einnahme von Liviella beginnen wollen und unregelmäßige oder unerwartete Scheidenblutungen hatten, wenden Sie sich vor Beginn der Einnahme von Liviella unbedingt an Ihren behandelnden Arzt, damit eine bösartige Erkrankung ausgeschlossen werden kann.

Wenn Sie von einem Arzneimittel, das ein Östrogen und ein Gestagen enthält, auf Liviella wechseln wollen, fragen Sie Ihren Arzt, was Sie beachten sollten.

### **Wie lange Sie Liviella einnehmen sollten**

Ihr Arzt wird die Behandlungsdauer so kurz wie möglich halten.

Im Allgemeinen tritt innerhalb weniger Wochen eine Besserung der Beschwerden ein. Optimale Ergebnisse werden erzielt, wenn die Behandlung über mindestens 3 Monate fortgesetzt wird.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Liviella eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge Liviella eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker.

Es kann davon ausgegangen werden, dass es auch bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Tabletten nicht zu Vergiftungserscheinungen kommt. Wenden Sie sich trotzdem umgehend an einen Arzt. Im Falle einer akuten Überdosierung kann es zu Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutungen kommen. Sofern notwendig, wenden Sie sich zur Behandlung dieser Beschwerden an Ihren Arzt.

### **Wenn Sie die Einnahme von Liviella vergessen haben**

Falls die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, sollte dies sobald wie möglich nachgeholt werden, es sei denn, Sie haben den letzten Einnahmezeitpunkt um mehr als 12 Stunden überschritten. In diesem Fall sollte auf die nachträgliche Einnahme verzichtet und die nächste Tablette zum üblichen Zeitpunkt eingenommen werden.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist**

Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist, informieren Sie den operierenden Arzt, dass Sie Liviella einnehmen. Es kann möglich sein, dass Sie Liviella 4 bis 6 Wochen vor der geplanten Operation absetzen müssen, um das Thromboserisiko zu verringern (siehe Abschnitt 2 unter „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“). Fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie die Einnahme von Liviella fortsetzen können.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Die folgenden Krankheiten wurden bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung anwenden, im Vergleich zu Nichtanwenderinnen häufiger berichtet:

- Brustkrebs
- Übermäßiges Wachstum oder Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie oder – krebs)
- Eierstockkrebs
- Blutgerinnsel in den Venen der Beine oder der Lunge (venöse Thromboembolie)
- Herzkrankheit
- Schlaganfall
- Gedächtnisstörungen (Demenz), wenn die Hormonersatzbehandlung im Alter von über 65 Jahren begonnen wurde

Weitere Informationen über diese Nebenwirkungen finden Sie im Abschnitt 2 unter „Was sollten Sie vor der Einnahme von Liviella beachten?“.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In klinischen Studien häufig beobachtete Nebenwirkungen (auftretend bei 1–10 % der Frauen, die Liviella anwenden) waren:

- Scheidenblutungen oder Schmierblutungen
- Unterbauchschmerzen
- Gewichtszunahme
- Brustspannen
- Unnatürliches Haarwachstum
- Vaginale Beschwerden wie Ausfluss, Juckreiz und Reizung
- Zunahme der Dicke der Gebärmutter Schleimhaut
- Vaginale Pilzinfektionen (z. B. Candidiasis)
- Beckenschmerzen
- Gewebeveränderungen im Bereich des Gebärmutterhalses
- Entzündungen der Schamlippen und der Scheide (sog. Vulvovaginitis)
- Auffälligkeiten im Gebärmutterhalsabstrich

Gelegentlich beobachtete Nebenwirkungen (auftretend bei 0,1-1 % der Frauen, die Liviella anwenden) waren:

- Akne

- Schmerzen der Brüste oder Brustwarzen
- Pilzinfektionen

Weitere im Gebrauch nach dem Inverkehrbringen von Liviella beobachtete Nebenwirkungen waren:

- Schwindel, Kopfschmerzen, Migräne, Depressionen
- Hautausschlag oder Juckreiz
- Sehstörungen
- Magen-Darm-Verstimmung
- Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe
- Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
- Veränderungen der Leberfunktionsparameter

Fälle von Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumkrebs), Brustkrebs und Schlaganfall wurden berichtet (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in Abschnitt 2).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung anderer Präparate zur Hormonersatzbehandlung berichtet:

- Gallenblasenerkrankung
- Verschiedene Hauterkrankungen
  - Hautverfärbungen, insbesondere im Gesicht und am Hals, so genannte Schwangerschaftsflecken (Chloasma)
  - Schmerzhaftes, rötliches Hautknötchen (Erythema nodosum)
  - Ausschlag mit Schießscheiben-artigen oder kreisförmigen, rötlichen Flecken bzw. Entzündungen (Erythema multiforme)
  - Hautkrankheit mit Einblutungen in die Haut (vaskuläre Purpura)

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen unregelmäßige Scheidenblutungen oder Schmierblutungen auftreten oder wenn eine der oben genannten Nebenwirkungen auftritt oder sich verschlimmert.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Liviella aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Liviella enthält**

- Der Wirkstoff ist: Tibolon  
1 Tablette enthält 2,5 mg Tibolon.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Kartoffelstärke, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.)

### **Wie Liviella aussieht und Inhalt der Packung**

Eine Blisterpackung Liviella enthält 28 weiße, runde Tabletten. Auf den Tabletten ist auf der einen Seite „MK“ über einer „2“ und auf der anderen Seite „ORGANON\*“ eingepreßt.

Packungen mit 1 x 28 Tabletten und 3 x 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Organon Healthcare GmbH  
Neuturmstr. 5  
80331 München

Tel.: 0800 3384 726

Fax: 0800 3384 726-0

E-Mail: [infocenter.germany@organon.com](mailto:infocenter.germany@organon.com)

### **Hersteller**

N.V. Organon  
PO Box 20  
5340 BH Oss  
Niederlande

Organon (Ireland) Ltd.  
P.O. Box 2857  
Drynam Road  
Swords  
Co. Dublin  
Irland

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Februar 2021.**