

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Livial 2,5 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2,5 mg de tibolone.

Excipient(s) à effet notoire : Lactose

Chaque comprimé contient 86,3 à 86,8 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés plats, ronds, de couleur blanche, aux bords arrondis, de 6 mm de diamètre, portant sur une face le code "MK" et en-dessous "2" et sur l'autre "Organon\*".

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de carence en œstrogène chez les femmes post-ménopausées, plus d'un an après la ménopause.
- Prévention de l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausées à haut risque de fractures futures qui sont intolérantes à d'autres produits médicamenteux approuvés pour la prévention de l'ostéoporose, ou pour qui ces produits sont contre-indiqués.

Pour toutes les femmes, la décision de prescrire Livial doit être basée sur une évaluation des risques globaux de chaque patient et, particulièrement au-delà de 60 ans, doit inclure une prise en compte du risque d'accident vasculaire cérébral (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie est de 1 comprimé par jour. Aucune adaptation des doses n'est nécessaire chez les patientes âgées.

La dose de départ recommandée pour le traitement des symptômes climactériques est un comprimé à 2,5 mg par jour.

Pour l'initiation et la poursuite du traitement des symptômes de la post-ménopause, la plus petite dose efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir aussi rubrique 4.4). Il n'est pas nécessaire d'ajouter un progestatif séparé au traitement par Livial.

### **Début du traitement par Livial**

Dans le cas d'une ménopause naturelle, le traitement par Livial peut être instauré que 12 mois au moins après les dernières règles. En cas de ménopause chirurgicale (c.à.d., ovariectomie), le traitement par Livial peut être instauré immédiatement.

Avant de débiter le traitement par Livial, il faut investiguer toute hémorragie vaginale irrégulière/non prévue, survenant ou non lors du THS, afin d'exclure tout tumeur (voir rubrique 4.3).

### **Passage d'une hormonothérapie de substitution classique**

Si on passe d'un traitement hormonal de substitution séquentiel, le traitement par Livial peut être instauré au plus tôt 12 mois après les derniers règles.

En cas de ménopause chirurgicale (c.à.d., ovariectomie), le traitement par Livial peut être instauré immédiatement.

Si on passe d'un traitement hormonal de substitution combiné continu, le traitement par Livial peut débiter à n'importe quel moment.

### **En cas d'oubli d'une dose**

La dose oubliée peut être prise dès que l'oubli est constaté, sauf s'il remonte à plus de 12 heures. Dans ce dernier cas, on doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante au moment habituel. L'oubli d'une dose peut augmenter le risque d'une hémorragie fonctionnelle ou de spotting.

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patientes âgées.

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation de Livial dans la population pédiatrique n'est pas justifiée.

### Mode d'administration

Par voie orale.

Les comprimés doivent être pris avec un peu d'eau ou d'un autre liquide, de préférence toujours au même moment de la journée.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la principe active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein – Livial a augmenté le risque de récurrence du cancer du sein dans une étude placebo-contrôlée.
- Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes (cancer de l'endomètre, p. ex) connues ou suspectées
- Saignement vaginal d'étiologie inconnue
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée
- Accident thromboembolique veineux idiopathique ancien ou en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Troubles thrombophiliques connus (p. ex. déficit en protéine C, déficit en protéine S ou déficit en antithrombine, voir rubrique 4.4)

- Tout antécédent de maladie thromboembolique
- Antécédents d'affection thromboembolique artérielle (p. ex, angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC) ou "accident ischémique transitoire" (AIT)).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, aussi longtemps que les tests de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.
- Porphyrurie

Contre-indication chez les patients souffrant d'intolérance héréditaire rare au fructose, d'intolérance au galactose, galactosémie ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, Livial ne doit être instauré que lorsque les symptômes altèrent la qualité de la vie. Dans tous les cas, une évaluation attentive des risques et des bénéfices doit être réalisée au moins annuellement et Livial ne sera poursuivi que si le bénéfice est supérieur au risque.

Il faut évaluer soigneusement le risque d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein et, chez les femmes dont l'utérus est intact, de cancer de l'endomètre pour chaque femme. (voir également rubrique 4.8., ci-dessous). Dans le cadre de cette évaluation, il faut tenir compte des facteurs de risque individuels, ainsi que de la fréquence et des caractéristiques des deux cancers et de l'accident vasculaire cérébral en prenant en considération la réponse au traitement, la morbidité et la mortalité (voir également rubrique 4.8., ci-dessous).

Les données concernant les risques associés au THS ou à la tibolone dans le traitement de la ménopause prématurée sont limitées. Cependant, étant donné le faible niveau de risque absolu des femmes plus jeunes, l'équilibre entre les bénéfices et les risques pour ces femmes peut être plus favorable pour les femmes plus âgées.

#### Examen médical/Suivi

Avant l'instauration ou la reprise d'un THS, une anamnèse personnelle et familiale complète doit être effectuée. Des examens physiques (en particulier pelvien et mammaire) doivent être réalisés en tenant compte de l'anamnèse, des contre-indications et des précautions d'emploi. Au cours du traitement, il est également recommandé de procéder à un examen médical périodique dont la fréquence et la nature seront adaptées à chaque patiente. Les femmes seront informées des anomalies mammaires devant être signalées à leur médecin ou infirmière (voir la section 'Cancer du sein' ci-dessous). Des contrôles réguliers, y compris des outils d'imagerie appropriée, par exemple une mammographie, adaptés aux besoins cliniques individuels, doivent être réalisés selon les pratiques actuelles de dépistage.

#### Troubles nécessitant une surveillance

Si l'un des troubles suivants est présent, est survenu précédemment et/ou s'est aggravé lors d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être étroitement surveillée. Il convient de prendre en compte que ces états sont susceptibles de récidiver ou de s'aggraver au cours du traitement par Livial, en particulier:

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose
- antécédents thromboemboliques ou présence de facteurs de risque (voir ci-dessous)
- facteurs de risque de tumeurs œstrogéno-dépendantes, (p.ex. cancer du sein chez parent de premier degré)
- hypertension
- affections hépatiques (par ex. adénome hépatique)
- diabète sucré avec ou sans complications vasculaires
- lithiase biliaire

- migraines ou céphalées (sévères)
- lupus érythémateux disséminé
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
- épilepsie
- asthme
- otosclérose

#### Motifs d'interruption immédiate du traitement

Le traitement doit être interrompu en cas de contre-indication et dans les cas suivants:

- ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- augmentation significative de la tension artérielle
- nouvel épisode de céphalée de type migraineux

#### Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

Les données disponibles provenant d'études contrôlées sont contradictoires. Cependant, les études observationnelles ont montré de manière consistante que des femmes à qui on a prescrit tibolone dans la pratique clinique normale ont un risque augmenté d'avoir un cancer de l'endomètre diagnostiqué (0,8 cas supplémentaire de cancer de l'endomètre par 1 000 femmes ayant utilisé Livial pendant un an) (voir également rubrique 4.8). Dans ces études le risque augmentait avec la durée d'utilisation. La tibolone augmente l'épaisseur de la paroi endométriale, telle que mesurée par échographie transvaginale.

Des saignements fonctionnels et des spotting peuvent survenir durant le premier mois de traitement (voir également rubrique 5.1). Il faut conseiller aux femmes de signaler les saignements fonctionnels ou spotting survenant encore après 6 mois de traitement, débutant après cette période ou persistant après la fin du traitement. Dans ce cas, il faut référer la femme pour un examen gynécologique. Ceci peut nécessiter une biopsie de l'endomètre pour exclure une malignité.

#### Cancer du sein

Une méta-analyse des études épidémiologiques, y compris l'étude Million Women (MWS) a montré une augmentation significative du risque de cancer du sein associée à l'utilisation de la dose de 2,5 mg. Ce risque est apparu au bout de 3 ans d'utilisation et a augmenté avec la durée de la prise, voir rubrique 4.8. Après l'arrêt du traitement, l'augmentation du risque diminuera avec le temps et la durée nécessaire pour revenir à la normale dépend de la durée pendant laquelle le THS a été suivi. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Aucune donnée sur la persistance du risque après l'arrêt du traitement n'est disponible pour la tibolone, mais une tendance similaire ne peut être exclue.

#### Cancer ovarien

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai Women's Health Initiative (WHI), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8). Dans l'étude Million Women Study, il a été démontré que le risque relatif de cancer ovarien associé à l'utilisation de tibolone était similaire au risque associé à l'utilisation d'autres types de THS.

#### Maladie thrombo-embolique veineuse

- Le THS à base d'œstrogènes ou d'association œstroprogestative est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus important de développer un épisode thrombo-embolique veineux (TEV), c'est-à-dire, une

thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'une TEV est plus probable au cours de la première année du traitement par THS qu'ultérieurement (voir rubrique 4.8). Dans une étude épidémiologique utilisant une base de données au Royaume-Uni, le risque de TEV associé à la tibolone était inférieur au risque associé aux THS traditionnels, mais seule une légère augmentation du risque comparativement à la non utilisation ne peut pas exclure.

- Les patientes qui ont un antécédent de TEV ou une thrombophilie présentent un risque accru de TEV. Le THS doit donc être considéré comme une contre-indication chez ces patientes (voir rubrique 4.3).
- Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus sont l'utilisation d'œstrogènes, un âge plus avancé, une intervention chirurgicale majeure, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, la période de la grossesse/postpartum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'y a pas de consensus sur le rôle éventuel des varices dans la survenue d'une TEV. Comme pour tout patient en post-opératoire, il convient de prendre des mesures prophylactiques de prévention de TEV post-opératoire. Lorsqu'une immobilisation prolongée fait suite à une intervention chirurgicale élective, en particulier une chirurgie abdominale ou orthopédique des membres inférieurs, il y a lieu, dans la mesure du possible, d'envisager d'arrêter temporairement le THS quatre à six semaines avant l'intervention. et de ne le reprendre que lorsque la patiente est à nouveau complètement mobile.
- Pour les femmes qui n'ont pas d'antécédent de TEV mais ayant un parent de premier degré qui présente un antécédent de thrombose à un jeune âge, on peut proposer un dépistage après avoir fourni des conseils prudents concernant ses limitations (seule une portion des anomalies thrombophiliques est identifiée lors du dépistage). Si une anomalie thrombophile est identifiée comme divisant la thrombose en membres de la famille ou si l'anomalie est « sévère » (par ex., antithrombine, carences en protéine S ou protéine C, ou une combinaison de ces anomalies) le THS ou la tibolone sont contre-indiqués.
- Il convient d'évaluer soigneusement l'équilibre entre bénéfice et risque de l'utilisation d'un THS ou de la tibolone chez les femmes déjà sous traitement anticoagulant.
- Si une TEV se produit après le début du traitement, celui-ci doit être interrompu. Les patientes doivent être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin dès la survenue d'un éventuel symptôme thrombo-embolique (c'est-à-dire, gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

#### Maladie coronarienne (MC)

Les études randomisées contrôlées n'ont pas apporté la preuve d'une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes présentant ou pas une MC existante qui recevaient un THS d'association œstroprogestative ou à base d'œstrogènes uniquement. Dans une étude épidémiologique utilisant le GPRD, aucune preuve d'une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes post-ménopausées qui recevaient de la tibolone n'a été identifiée.

#### Accident vasculaire cérébral ischémique

La tibolone augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique dès la première année du traitement (voir rubrique 4.8). Le risque d'accident vasculaire cérébral dépend fortement de l'âge et l'effet de la tibolone est ainsi plus important à un âge plus avancé.

#### Autres affections

Les patientes ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne peuvent pas prendre ce médicament.

Livial n'est pas un contraceptif.

Le traitement par Livial entraîne une diminution marquée du cholestérol HDL dépendante de la dose (de -16,7 % à une dose de 1,25 mg à -21,8 % pour la dose de 2,5 mg après 2 ans). Les taux des triglycérides totaux et de lipoprotéine (a) étaient aussi diminués. La diminution du cholestérol total et des taux VLDL-C ne dépendait pas de la dose. Les taux de LDL-C étaient inchangés. On ne connaît pas encore l'implication clinique de ces résultats.

Les œstrogènes peuvent induire une rétention hydrique et il convient donc de surveiller étroitement les patientes atteintes d'un dysfonctionnement cardiaque ou rénal.

Les femmes ayant une hypertriglycémie préexistante doivent être étroitement surveillées lors d'un traitement œstrogénique seul ou d'un traitement hormonal substitutif, en raison de l'observation sous œstrogénothérapie de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques pouvant être responsables de pancréatites.

Le traitement par Livial entraîne une diminution très mineure des taux de globulines se liant à l'hormone thyroïdienne (TBG) du nombre total de T4. Les taux totaux de T3 ne sont pas altérés. Livial diminue le taux de globulines se liant aux hormones sexuelles (*sex Hormone-binding globulin*, SHBG), alors que les taux de globulines se liant aux corticoïdes (*corticosteroid binding globulin*, CBG) et de cortisol circulant ne sont pas affectés.

L'utilisation d'un THS n'améliore pas la fonction cognitive. Il existe des preuves indiquant une augmentation du risque de démence probable chez les femmes commençant, après 65 ans, un traitement THS continu combiné ou à base d'œstrogènes seuls.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Etant donné que Livial peut augmenter l'activité fibrinolytique dans le sang, l'effet des anticoagulants peut être renforcé. Cet effet a été démontré avec la warfarine. C'est pourquoi, il faut être très prudent en cas d'utilisation simultanée de Livial et d'anticoagulants, en particulier, lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement simultané par Livial. Si nécessaire, la dose de warfarine doit être ajustée.

Les informations disponibles concernant les interactions pharmacocinétiques avec la tibolone sont limitées. Une étude *in-vivo* a montré que le traitement simultané par tibolone influence un peu la pharmacocinétique du Midazolam, substrat de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Sachant cela, on pourrait s'attendre à des interactions médicamenteuses avec d'autres substrats du CYP3A4. Des composés induisant le CYP3A4, tels que les barbituriques, la carbamazépine, les hydantoïnes et la rifampicine peuvent accentuer le métabolisme de la tibolone et affecter ainsi son effet thérapeutique.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum Perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes et progestagènes par le biais du CYP3A4. Cliniquement, un métabolisme accru des œstrogènes ou des progestatifs peut entraîner une diminution de l'effet et des changements au niveau du profil des saignements utérins.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Livial est contre-indiqué pendant la grossesse (voir la rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Si une grossesse survient pendant un traitement avec Livial, celui-ci doit être immédiatement arrêté.

Aucune donnée clinique relative à l'exposition à Livial pendant la grossesse n'est disponible. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

#### Allaitement

On ne sait pas si la tibolone/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Livial est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir la rubrique 4.3).

#### Fertilité

Il n'y a aucune donnée disponible sur l'effet de la tibolone sur la fertilité chez l'être humain. Chez les animaux, la tibolone a eu des activités anti-fertilité (voir rubrique 5.3).

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Dans l'état actuel des connaissances, Livial n'a aucune, ou qu'un effet négligeable sur la vigilance et les capacités de concentration.

### **4.8. Effets indésirables**

Cette rubrique décrit les effets indésirables recensés lors de 21 études placebo-contrôlées (incluant l'étude LIFT) portant sur 4079 femmes recevant des doses thérapeutiques de Livial (1,25 ou 2,5 mg) et 3476 femmes recevant un placebo. Dans ces études, la durée du traitement variait de 2 mois à 4,5 ans. Les effets indésirables suivants (tableau 1) se produisaient de façon statistiquement significative plus fréquemment pendant un traitement par Livial que pendant l'administration d'un placebo.

**Tableau 1 Effets indésirables de Livial**

Classes de systèmes d'organes	Fréquent > 1% < 10%	Peu fréquent > 0,1%, < 1%
Affections gastro-intestinales	Douleurs dans le bas-ventre	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Pousse anormale des cheveux	Acné
Affections des organes de reproduction et du sein	Leucorrhée Épaississement de la paroi de l'endomètre Hémorragie post-ménopausique Sensibilité mammaire Prurit génital Candidose vaginale Hémorragie vaginale Douleur pelvienne Dysplasie cervicale Écoulement génital Vulvovaginite	Inconfort mammaire Infection fongique Mycose vaginale Douleur au mamelon
Investigations	Augmentation de poids Frottis cervical anormal*	

\* La majorité consiste en des changements bénins. Les pathologies du col (carcinome du col) n'étaient pas augmentées avec Livial en comparaison au placebo.

Après la mise sur le marché d'autres effets indésirables ont également été observés: incluant étourdissements, éruption cutanée, prurit, dermatose séborrhéique, céphalées, migraine, troubles de la vision (y compris vision floue), plaintes gastro-intestinales, dépression, oedème, effets sur le tissu musculo-squelettique tels que: arthralgies ou myalgies et modifications des paramètres de la fonction hépatique.

#### Cancer du sein

Un risque de se voir diagnostiquer un cancer du sein deux fois plus important est rapporté chez les femmes prenant un traitement œstroprogestatif depuis plus de 5 ans.

L'augmentation du risque chez les utilisatrices d'un traitement par oestrogènes seuls et tibolone est inférieure à celle observée chez les utilisatrices d'associations oestrogènes-progestatifs.

Le niveau du risque est dépendant de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).

Les résultats de l'étude épidémiologique la plus large (MWS) sont présentés ci-dessous.

**Tableau 2 Étude MWS (Million Women Study) – Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après une utilisation pendant 5 ans.**

Plage d'âges (années)	Cas supplémentaires par 1 000 femmes n'ayant jamais utilisé un THS au cours d'une période de 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %#	Cas supplémentaires par 1 000 femmes ayant utilisé un THS au cours d'une période de 5 ans (IC à 95 %)
THS à base d'œstrogènes seuls			
50 à 65	9 à 12	1,2	1 à 2 (0 à 3)
Association œstroprogestative			
50 à 65	9 à 12	1,7	6 (5 à 7)
Tibolone			



50 à 65	9 à 12	1,3	3 (0 à 6)
# Rapport de risque global : le rapport de risque n'est pas constant mais augmente avec l'augmentation de la durée d'utilisation			

#### Risque de cancer de l'endomètre

Le risque de développer un cancer de l'endomètre est d'environ 5 par 1 000 femmes ayant un utérus et n'utilisant ni THS, ni tibolone.

L'étude randomisée contrôlée par placebo qui incluait des femmes qui n'avaient pas été soumises à un dépistage pour des anomalies endométriales au début de l'étude, et qui donc reflétait la pratique clinique, a identifié le risque le plus élevé de cancer de l'endomètre, (étude LIFT, âge moyen 68 ans). Dans cette étude, aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été diagnostiqué dans le groupe placebo (n = 1 773) après 2,9 années par rapport aux 4 cas de cancer de l'endomètre dans le groupe de Livial (n = 1 746). Cela correspond à un diagnostic de 0,8 cas supplémentaires de cancer de l'endomètre pour 1 000 femmes ayant utilisé Livial pendant un an dans cette étude (voir également rubrique 4.4).

#### Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

Le risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique ne dépend pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais étant donné que le risque de base dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS ou de la tibolone augmente en fonction de l'âge, voir rubrique 4.4.

Une étude randomisée contrôlée sur une période de 2,9 ans a estimé qu'il existe un risque d'AVC 2,2 plus élevé chez les femmes (âge moyen 68 ans) ayant utilisé 1,25 mg de Livial (28/2 249) par rapport au placebo (13/2 257). La majorité des AVC (80 %) était ischémique.

Le risque de base d'un AVC dépend fortement de l'âge. L'incidence de base sur 5 ans est estimée à 3 par 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 par 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans.

Pour les femmes qui utilisent Livial pendant 5 ans, on pourrait s'attendre à un nombre de cas supplémentaires d'environ 4 par 1 000 utilisatrices âgées de 50 à 59 ans et à 13 par 1 000 utilisatrices âgées de 60 à 69 ans.

D'autres effets indésirables ont été rapportés en association avec l'utilisation de traitements à base d'œstrogènes ou d'œstrogènes-progestatifs :

#### Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par d'œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans. Dans l'étude Million Women Study, la prise de tibolone pendant cinq ans a provoqué 1 cas supplémentaire pour 2 500 utilisatrices (voir rubrique 4.4).

Le THS à base d'œstrogènes ou d'association œstroprogestative est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus important de développer un épisode thrombo-embolique veineux, c'est-à-dire, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. Un tel événement est plus susceptible de se produire au

cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés :

**Tableau 3 Études WHI – Risque supplémentaire de TEV au cours d'une utilisation pendant 5 ans**

Plage d'âges (années)	Incidence par 1 000 femmes dans le groupe du placebo pendant 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1 000 femmes ayant utilisé un THS
À bas d'œstrogènes par voie orale uniquement*4			
50 à 59	7	1,2 (0,6 à 2,4)	1 (-3 à 10)
Association œstroprogestative par voie orale			
50 à 59	4	2,3 (1,2 à 4,3)	5 (1 à 13)

4 \*Étude menée auprès de femmes qui n'avaient plus d'utérus

- Le risque de maladie coronarienne est légèrement accru chez les utilisatrices de traitement THS d'association œstroprogestative âgées de plus de 60 ans (voir rubrique 4.4). Il n'existe aucune preuve qui suggérerait que le risque d'infarctus du myocarde sous tibolone soit différent du risque avec un autre THS ;
- Affections biliaires ;
- Troubles cutanés et sous cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- Démence probable au-delà de 65 ans (voir rubrique 4.4).

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

##### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance - EUROSTATION II  
Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles  
Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

##### Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Villa Louvigny – Allée Marconi - L-2120 Luxembourg  
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

## **4.9. Surdosage**

### Symptômes

La toxicité aiguë de la tibolone chez l'animal est très faible. En cas de surdosage aigu, des nausées, des vomissements et, chez les femmes, des saignements vaginaux peuvent apparaître.

### Prise en charge

Il n'existe aucun traitement spécifique connu. Si nécessaire, on peut instaurer un traitement symptomatique.

## Population pédiatrique

L'utilisation de Livial dans la population pédiatrique n'est pas justifiée. Par conséquent, il n'existe aucune considération spécifique à la population pédiatrique concernant le surdosage.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : système urogénital (incluant hormones sexuelles),  
Code ATC: G03C X01

#### Mécanisme d'action

Après administration orale, la tibolone est rapidement transformée en 3 composés qui contribuent tous aux effets pharmacodynamiques de Livial. Deux des métabolites (la 3  $\alpha$ -OH-tibolone et la 3  $\beta$ -OH-tibolone) ont une activité œstrogénique alors que le troisième (isomère  $\Delta 4$  de la tibolone) a une activité progestative et androgénique.

#### Effets pharmacodynamiques

Livial compense la perte de production d'œstrogènes chez les femmes post-ménopausées et soulage les plaintes ménopausiques. Livial prévient la perte osseuse suite à la ménopause ou à une ovariectomie.

#### Efficacité et sécurité clinique

- Soulagement des symptômes liés au déficit œstrogénique
  - En général, le soulagement des symptômes de la ménopause se manifeste dès les premières semaines de traitement.
- Effets sur l'endomètre et le profil des saignements
  - Des cas d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre ont été rapportés chez des femmes traitées par la Livial (voir rubriques 4.4 et 4.8).
  - Après 12 mois de traitement, une aménorrhée a été observée et chez 88 % des femmes traitées par la dose de 2,5 mg. 32,6 % des femmes traitées par la dose de 2,5 mg présentaient un saignement fonctionnel et/ou spotting pendant les 3 premiers mois d'utilisation et 11,6 % après 11 à 12 mois d'utilisation.
- Prévention de l'ostéoporose
  - La carence en œstrogènes à la ménopause est associée à une augmentation du rendement osseux et à un déclin de la masse osseuse. La protection semble être efficace tant que le traitement est poursuivi. Après l'arrêt d'un THS, la masse osseuse se perd à une vitesse similaire à celle d'une femme non traitée.
  - Dans l'étude LIFT, Livial réduisait le nombre de femmes présentant de nouvelles fractures vertébrales (âge moyen 68 ans) en comparaison au placebo pendant le traitement de 3 ans (ITT : Rapport de risque de Livial par rapport au placebo : 0,57 ; IC à 95 % : 0,42 à 0,78).
  - Au bout de 2 ans de traitement par Livial (2,5 mg), l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire était de  $2,6 \pm 3,8$  %. Le pourcentage de femmes maintenant ou récupérant de la DMO dans la zone lombaire pendant le traitement était de 76 %. Une deuxième étude a confirmé ces résultats.
  - Livial (2,5 mg) a également eu un effet sur la DMO de la hanche. Dans une étude, l'augmentation au bout de 2 ans était de  $0,7 \pm 3,9$  % au niveau du col du fémur et de  $1,7 \pm 3,0$  % au

niveau de la hanche total. Le pourcentage de femmes maintenant ou récupérant de la DMO dans la zone de la hanche pendant le traitement était de 72,5 %. Une deuxième étude a montré que l'augmentation au bout de 2 ans était de  $1,3 \pm 5,1$  % au niveau du col du fémur et de  $2,9 \pm 3,4$  % au niveau de la hanche totale. Le pourcentage de femmes maintenant ou récupérant de la DMO dans la zone de la hanche pendant le traitement était de 84,7 %.

- Effets sur les seins

○ Dans les études cliniques, la densité mammographique n'a pas augmenté chez les femmes traitées par Livial comparativement au placebo.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale, la tibolone est rapidement et pratiquement complètement absorbée.

### Distribution et Biotransformation

Du fait de sa rapide métabolisation, les taux plasmatiques de tibolone sont très faibles. Les taux plasmatiques de l'isomère  $\Delta^4$  de la tibolone sont eux aussi très faibles. C'est pourquoi certains paramètres pharmacocinétiques ne pouvaient pas être déterminés. Les taux plasmatiques maximaux des métabolites 3  $\alpha$ -OH et 3  $\beta$ -OH sont plus élevés, mais il n'y a pas d'accumulation.

**Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques de Livial 2,5 mg**

	Tibolone		métabolite 3 $\alpha$ -OH		métabolite 3 $\beta$ -OH		isomère $\Delta^4$	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	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>moyenne</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)	---	---	52,23	44,73	16,23	9,20	---	---

SD = dose unique; MD = doses multiples

### Élimination

La tibolone est principalement excrétée sous forme de métabolites conjugués (en général sulfatés). Une partie du produit administré est excrétée dans l'urine mais la plus grande partie est éliminée via les fèces. L'absorption de nourriture n'a aucun effet significatif sur le degré d'absorption. Les paramètres pharmacocinétiques de la tibolone et de ses métabolites semblent indépendants de la fonction rénale.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Lors des études animales, la tibolone entravait la fertilité et embryotoxique dû à ses propriétés hormonales. La tibolone n'était pas tératogène chez la souris et le rat. Chez le lapin, elle avait un potentiel tératogène à des doses légèrement inférieures aux doses provoquant l'avortement (voir rubrique 4.6). Dans des conditions *in vivo*, la tibolone n'est pas génotoxique. Bien qu'un effet carcinogène ait été rapporté chez certaines souches de rats (tumeur du foie) et de souris (tumeur de la vessie), la pertinence clinique de ces observations est incertaine.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Les comprimés Livial à 2,5 mg contiennent de l'amidon de pomme de terre, du stéarate de magnésium, du palmitate d'ascorbyle et du lactose.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver les comprimés Livial 2,5 mg à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés Livial à 2,5 mg sont conditionnés en plaquettes constituées d'un film de chlorure de polyvinyle transparent et d'une feuille d'aluminium coloré enduit sur la face sur laquelle un enduit thermoscellable a été appliqué du côté en contact avec les comprimés. Les conditionnements suivants sont disponibles: emballage carton à 1, 3 ou 6 plaquettes de 28 comprimés blancs contenant chacun 2,5 mg de tibolone.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Sans objet.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Organon Belgium  
Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31  
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel  
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE158593

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

A. Date de première autorisation : 19 juin 1992

B. Date de renouvellement de l'autorisation : 7 mars 2005

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Basefile : MAH Transfer from N.V. Organon to MSD Belgium BVBA/SPRL  
Updated with : NAT-H-2519-01-IA-130 PRAC Recommendation (EMA/PRAC/257435/2020) - Known risk of breast cancer  
& NAT/H/xxxx/AC/1520/G – MA Transfer from MSD Belgium to Organon Belgium

01/2021

Date d'approbation : 01/2021